

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1978 - N° 347

LE MYELOME A IgE.

**A propos d'un cas personnel
et de onze observations de la littérature.**

(Travail du Service de Rhumatologie
de l'Hôpital des Charpennes :
Professeur E. LEJEUNE, Professeur M. BOUVIER
et du Laboratoire Central de Biochimie B
de l'Hôpital Edouard-Herriot : Professeur R. CREYSSEL).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 28 Septembre 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bernard BONVOISIN

né le 15 Février 1950

à BOURG-EN-BRESSE (Ain)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. S. B. LYON-NORD

1978 - 1979

LE MYSLONE A 198.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THESE

à l'université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bernard BONVOISIN

né le 15 Février 1950

BOUVIER EN SURESTE 69100

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1978 - N° 347

LE MYELOME A IgE.

**A propos d'un cas personnel
et de onze observations de la littérature.**

(Travail du Service de Rhumatologie
de l'Hôpital des Charpennes :
Professeur E. LEJEUNE, Professeur M. BOUVIER
et du Laboratoire Central de Biochimie B
de l'Hôpital Edouard-Herriot : Professeur R. CREYSSEL).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bernard BONVOISIN

né le 15 Février 1950

à BOURG-EN-BRESSE (Ain)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

8, Avenue Rockefeller

69373 LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : M. ERULA

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)

Alexis Carrel : Directeur : Professeur MORNEX

Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)

Directeur Honoraire : Professeur
A. BERTØYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur Ph. PICARD

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J. DELMAU

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur WORDE J.F.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°1 : Directeur : M. VILLE A.
(M.d.C)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°2 : Directeur : M. GALLET J.
Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle COMTE BELLOT

Examineurs de la thèse

Président : Monsieur le Professeur LEJEUNE

Assesseurs : Monsieur le Professeur CREYSSEL
Monsieur le Professeur BOUVIER
Monsieur le Professeur MEUNIER
Monsieur le Professeur RIFFAT

A tous ceux qui me sont chers



A mon Président de thèse :
Monsieur le Professeur LEJEUNE

qui, dès l'abord, m'a séduit par son sens
clinique remarquable, la richesse de sa
culture, son grand humanisme.
Qu'il trouve ici le témoignage de ma
profonde gratitude et de mon fidèle
attachement.

AUX MEMBRES DE MON JURY

Monsieur le Professeur CREYSSEL,

Sans lui, ce travail n'aurait jamais pu être mené à son terme. Son enthousiasme et son grand dynamisme m'ont constamment encouragé.

Je lui suis particulièrement reconnaissant et lui exprime ma très vive gratitude.

Monsieur le Professeur BOUVIER,

Il m'a toujours guidé avec la plus grande clairvoyance tout au long de ce travail. Cette sollicitude et cette efficacité compréhensive qui sont les siennes, j'avais pu déjà les apprécier tout au long d'un semestre décisif passé à ses côtés.

Je le remercie du fond du coeur et l'assure de mon fidèle dévouement.

Monsieur le Professeur MEUNIER,

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

Sa manière scientifique d'aborder les problèmes, son sens critique acéré, son efficacité enthousiaste m'ont fait rechercher sa confiance.

Monsieur le Professeur RIFFAT,

Un semestre d'Internat passé dans son service m'a permis de découvrir un aspect très vivant de la Rhumatologie.

Qu'il soit assuré de mes sentiments à la fois reconnaissants et respectueux.

S O M M A I R E

Introduction : Considérations sur le myélome en général, et le myélome à IgE en particulier.

Rappel général sur les Immunoglobulines E :

- I) Identification des anticorps réaginisques humains : des réagines à l'IgE.
- II) Structure et propriétés des IgE :
 - A) Structure.
 - B) Propriétés physicochimiques.
 - C) Propriétés immunologiques.
 - D) Lieu de synthèse.
- III) Métabolisme des IgE.
- IV) Activité biologique des IgE :
 - A) Cellules - cibles.
 - B) Structures de l'IgE essentielles pour les phénomènes de sensibilisation.
 - C) Cinétique de liaison de l'IgE avec ses récepteurs.
 - D) Conséquences de la liaison.
- V) Méthodes de dosage des IgE.
- VI) Taux normal des IgE sériques :
 - Chez l'adulte sain non allergique.
 - Variations physiologiques :
 - . Avec l'âge.
 - . Avec le sexe.

.../...

VII) Modifications du taux des IgE en clinique humaine, en dehors du myélome :

- A) Diminution.
- B) Augmentation.

Le myélome à IgE :

- I) Observations :
 - A) Observation personnelle.
 - B) Observations de la littérature.
- II) Circonstances étiologiques.
- III) Etude clinique.
- IV) Etude radiologique.
- V) Etude biologique.
- VI) Evolution et traitement.

Conclusions.

Bibliographie.

- Annexe.
- photographies n° 1 à 11
 - figures n° 1 à 8
 - tableaux n° 6 et 7

I N T R O D U C T I O N ,

Le myélome multiple ou maladie de KAHLER est une affection maligne frappant les plasmocytes, qui intéresse de façon caractéristique la moelle osseuse, mais qui affecte souvent d'autres tissus également.

Le myélome peut être considéré comme la prolifération maligne d'une seule lignée de plasmocytes, produisant une protéine spécifique, comme s'il existait une stimulation antigénique permanente. La protéine myélomateuse est, pour cette raison, qualifiée de monoclonale.

Le premier patient reconnu porteur d'un myélome multiple fut Thomas Alexander Mac BEAN en 1845. Sa maladie a été marquée par des épisodes douloureux aigus récidivants, pendant 17 mois, et l'urine s'est avérée contenir une "substance animale" inhabituelle, soluble lors du chauffage et précipitant à nouveau lors du refroidissement (25). Bien que l'action de la chaleur sur l'urine ait été reconnue par William Mac INTYRE, c'est un jeune chimiste, Henry BENCE JONES, qui a décrit cette protéine en détail.

Le terme de "myélome multiple" a été introduit par RUSTIZKY en 1873. Pourtant ce n'est qu'en 1889, lors de la description d'un cas très caractéristique, par celui qui devait lui laisser son nom (KAHLER), que l'intérêt s'est vraiment porté sur cette maladie.

La cellule plasmocytaire a été découverte en 1890 par CAJAL, qui étudiait des condylomes syphilitiques, mais le terme de "plasmocyte" n'a été utilisé par UNNA que l'année suivante. En 1900, WRIGHT a montré que la tumeur responsable du "myélome" était constituée de plasmocytes.

.../...

Les techniques de l'électrophorèse ont été appliquées à l'étude du myélome multiple par LONGSWORTH en 1939 (97), puis l'immuno-électrophorèse a été introduite par GRABAR et WILLIAMS en 1953 (48). Ces deux méthodes d'investigation sont à la base du diagnostic, et elles ont grandement contribué à la reconnaissance et à la compréhension de la maladie.

Elles ont permis de caractériser les différentes protéines myéломateuses qui peuvent être élaborées par les cellules plasmocytaires malignes, et de montrer qu'elles peuvent appartenir à l'une ou l'autre des cinq classes maintenant décrites d'immunoglobulines (IgG - IgA - IgM - IgD - IgE).

Mis à part le cas exceptionnel et encore discuté du myélome à IgM, la fréquence des différents autres types de myélome se répartit de la façon suivante : 71 % de myélomes à IgG, 28 % de myélomes à IgA et 1 % de myélomes à IgD (92). Quant aux myélomes à IgE, leur description est encore récente (79), et leur nombre reste à l'heure actuelle tout à fait restreint : 10 cas rapportés dans la littérature (36 - 79 - 86 - 106 - 109 - 119 - 142 - 154 - 157 - 162), et un cas qui devrait être prochainement publié (151).

C'est pourquoi, à la demande du Professeur E. LEJEUNE et du Professeur M. BOUVIER, nous avons consacré ce travail à la confrontation d'un cas analogue récemment observé dans leur service et déjà publié (20-32), avec les données de la littérature.

Après un rappel général sur les immunoglobulines E, le résumé de notre cas personnel, puis des observations de la littérature concernant des myélomes à IgE, nous essaierons de voir quelles conclusions on peut tirer sur le plan clinique et sur le plan biologique entre autres, car, a priori, l'importance de l'activité biologique des IgE, et leur intervention dans un certain nombre de processus pathologiques, allergiques notamment, pouvaient laisser prévoir des aspects particuliers du myélome à IgE le distinguant nettement au sein des autres myélomes.

l è r e P A R T I E

RAPPEL GENERAL SUR LES IMMUNOGLOBULINES E

I - Identification des anticorps réaginaires humains (Des "réagines" à l'IgE).

L'histoire de leur découverte commence avec la réaction devenue classique, dite de PRAUSNITZ-KÜSTNER (115) : PRAUSNITZ, en 1921, prouve l'existence d'anticorps "sensibilisants" dans le sérum de patients allergiques, par la réaction de transfert passif d'homme à homme. Il s'injecte dans l'avant-bras, en sous-cutané, du sérum de son collègue KÜSTNER, allergique au poisson. Après un intervalle de 24 heures, il effectue au même endroit une injection d'extrait de poisson, et il observe une réaction érythématopapuleuse localisée, qui apparaît 10 minutes après l'injection de l'allergène.

Malgré l'impossibilité de les mettre en évidence in vitro avec les techniques alors employées pour les anticorps, les facteurs sériques responsables de cette réaction reçoivent le nom de "réagines", terme proposé par COCA (26).

Depuis lors, la nature des anticorps réaginaires est étudiée par de nombreuses équipes de travail utilisant des méthodes différentes. Cependant, la nature exacte de ces anticorps va demeurer inconnue pendant encore 45 ans.

Les travaux de SCHERRER (129) et de STULL (144) montrent d'abord que les anticorps réaginaires humains sériques font partie des pseudoglobulines et non des euglobulines.

Les techniques de fractionnement par l'alcool éthylique à basses températures permettent de retrouver l'activité réaginique dans la fraction III qui est composée surtout de bêtaglobulines.(152).

A l'électrophorèse, compte tenu de quelques petites différences tenant aux modalités mêmes de cet examen, l'activité réaginique est retrouvée dans les protéines migrant en position bêta à gamma rapide (130-23).

Lors d'une chromatographie d'échange d'ions sur colonne diéthylamineéthyl (DE AE) cellulose, la première fraction obtenue à partir d'un sérum allergique renferme la plus grande partie des IgG, mais ne contient pas en général l'activité réaginique (53 - 135).

Par ultracentrifugation en gradient de densité de saccharose, ANDERSEN et VANNIER estiment le coefficient de sédimentation des anticorps réaginaires humains à 7,8 svedbergs (3).

.../...

Toutes ces données montrent déjà que les anticorps réaginique sont différents des composants sériques principaux, IgG et IgM.

Après la découverte de la troisième classe d'immunoglobulines, les relations possibles entre IgA et anticorps réaginique sont étudiées de façon approfondie. HEREMANS et VAERMAN (51) rapportent qu'une fraction IgA du sérum de malades atopiques possède la capacité de sensibiliser la peau, et FIREMAN (35) montre que l'activité réaginique sérique est perdue après précipitation de l'IgA par un antisérum de mouton fabriqué contre une protéine myélomateuse A. Mais, d'un autre côté, LOVELESS (98) prouve l'existence d'une activité réaginique dans un sérum dépourvu d'une quantité dosable d'IgA. Par ailleurs les travaux des frères ISHIZAKA sur les isoagglutinines (dirigées contre des globules rouges humains de groupe A) montrent que ni les IgG, ni les IgM, ni les IgA ne sensibilisent la peau humaine, même lorsque de fortes doses (de l'ordre du microgramme) sont utilisées (55).

Ces données suggèrent en définitive que les anticorps réaginique n'appartiennent pas à la classe des IgA, mais correspondent à des "impuretés" que les méthodes immunochimiques habituelles ne peuvent mettre en évidence.

Effectivement, le perfectionnement ultérieur de ces méthodes va permettre de montrer, par adsorption d'une fraction sérique riche en réagines au moyen d'anticorps spécifiques de chaque classe d'immunoglobulines, que les anticorps réaginique n'appartiennent ni aux IgG, ni aux IgM, ni aux IgA, ni à la dernière classe d'immunoglobulines décrite (IgD) (56-57). De même, ils ne correspondent pas non plus à l'une des sous-classes (IgG2, IgG3 ou IgG4) d'IgG (62).

Afin de prouver dès lors que les anticorps réaginique correspondent à une classe d'immunoglobulines particulière, il faut préparer des anticorps qui puissent réagir avec le support de l'activité réaginique. Des lapins sont immunisés avec la fraction riche en réagines du sérum d'un malade allergique à l'ambrosie et l'antisérum obtenu est adsorbé avec une IgG normale et avec des protéines myélomateuses des différentes classes connues d'immunoglobulines. Cet antisérum adsorbé ne donne de bande de précipitation ni avec l'IgG, ni avec l'IgA, ni avec l'IgM, ni avec l'IgD, mais l'activité sensibilisante de la peau du sérum de patients ayant le rhume des foins est supprimée par adjonction de cet antisérum.

L'antisérum donne une bande de précipitation gamma 1 avec la fraction riche en réagines du sérum d'un patient allergique à l'ambrosie, lors d'une immunoélectrophorèse. De plus, cette bande de précipitation se combine spécifiquement à l'antigène d'ambrosie purifié (antigène E) marqué à l'iode 125, lors d'une radioimmunoélectrophorèse, indiquant que la protéine possède une activité anticorps.

Comme cette bande gamma 1 est de spécificité différente de l'IgG, de l'IgA, de l'IgM et de l'IgD, la protéine responsable est provisoirement appelée gamma E (58). En radioimmunodiffusion, tous les sérums allergiques contenant une activité réaginique élevée contre l'antigène d'ambrosie, donnent la bande radioactive gamma E, alors que les sérums dépourvus d'activité réaginique ne le font pas (59).

L'incubation de sérums réaginqiques en présence d'anti gamma E a pour effet la formation d'un précipité et le surnageant ne donne plus ni bande gamma E radioactive, en réaction d'OUCHTERLONY, ni réaction de PRAUSNITZ-KÜSTNER (PK) en présence d'allergène d'ambrosie.

Des études ultérieures montrent que l'activité sensibilisante de la peau des sérums de malades atteints de rhume des foins est supprimée par la précipitation des gamma E, sans tenir compte de leur spécificité allergénique. (38-63-78-158). Ainsi, l'association de l'activité réaginique avec la gammaglobuline E est mise en évidence non seulement dans le cas de l'ambrosie, mais également dans le cas d'autres systèmes allergène-réagine.

Le rapprochement que l'on doit faire entre anticorps gamma E et activité réaginique est encore confirmé par l'étude des propriétés physicochimiques. Quand le sérum d'un patient allergique est fractionné par chromatographie d'échange d'ions, filtration sur gel, ultracentrifugation en gradient de densité de saccharose et électrophorèse sur gel, la répartition de l'activité réaginique (mesurée par réaction de P.K.) dans les différentes fractions obtenues est superposable à celle des anticorps gamma E, détectés par radioimmunodiffusion (59). Des préparations purifiées de gamma E peuvent être obtenues à partir du sérum de sujets allergiques : l'activité réaginique de ces préparations est environ 1000 fois supérieure à celle du sérum de départ. Seul l'anticorps gamma E (antiambrosie par exemple) peut être mis en évidence dans la préparation ; d'autre part, l'adjonction d'anti gamma E à la préparation fait disparaître complètement à la fois l'activité réaginique et les anticorps gamma E (60). Ces résultats montrent clairement que les anticorps gamma E sont le support de l'activité réaginique.

La détermination de la structure antigénique de la gamma E montre que la protéine représente une nouvelle classe d'immunoglobuline (62). Elle possède les déterminants antigéniques des chaînes légères kappa et lambda, qui sont communs à toutes les immunoglobulines décrites. Par ailleurs, la gamma E possède des déterminants antigéniques qui ne sont partagés par aucune des immunoglobulines des autres classes ou sous-classes. D'un autre côté, la gamma E ne possède aucun des déterminants antigéniques principaux présents dans les quatre autres classes d'immunoglobulines connues, ce qui indique que la gamma E n'est pas une sous-classe des autres immunoglobulines.

La structure antigénique de la gamma E normale, ainsi que la présence d'une activité anticorps associée à cette protéine, sont des arguments suffisants pour conclure que la gamma E représente une classe d'immunoglobuline distincte.

Cette conception est confirmée par la découverte d'un myélome particulier (79). La protéine myélomateuse sérique N.D. (d'après les initiales du malade) s'est avérée posséder les déterminants antigéniques gamma E (12). Par la suite, d'autres protéines myélomateuses possédant les déterminants gamma E, sont décrites. L'existence de protéines myélomateuses possédant la même structure antigénique que la gamma E normale prouve bien que cette protéine représente une classe immunoglobulinique particulière.

Pour ces raisons, la protéine doit être appelée immunoglobuline E ou IgE, selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (9-10).

En somme, dès 1921, la réaction historique de PRAUSNITZ- KÜSTNER prouve l'existence d'agents sériques sensibilisants, passivement transmissibles, responsables de manifestations allergiques cutanées. Les premiers travaux cherchant à préciser la nature exacte de ces "réagines" montrent que, si elles ont valeur d'anticorps, elles ne correspondent à aucune des classes ou des sous-classes d'immunoglobulines connues. La détermination de la structure antigénique de ces anticorps particuliers, (appelés gamma E), grâce au perfectionnement des méthodes immunochimiques, permet de conclure qu'ils représentent une classe distincte d'immunoglobuline, dénommée IgE. La découverte pratiquement simultanée d'un cas de myélome inhabituel confirme la réalité de l'existence d'une cinquième classe d'immunoglobuline.

II - Structure et propriétés des IgE

A./ Structure

Les études physiques et chimiques ont démontré que l'IgE correspond au schéma général de toutes les immunoglobulines sériques (13-15). C'est une glycoprotéine qui contient deux sortes de polypeptides, les chaînes lourdes et les chaînes légères :

- les chaînes légères, dont le poids moléculaire est de 22 500, sont communes à toutes les classes d'immunoglobulines connues ; elles peuvent être de deux types (kappa ou lambda), sont identiques pour une même immunoglobuline, mais peuvent coexister chez un même sujet, dans une proportion de 65 % de chaînes kappa et de 35 % de chaînes lambda ;

.../...

- les chaînes lourdes, dont le poids moléculaire est de l'ordre de 72 500, portent au contraire la spécificité de l'immunoglobuline. Il s'agit ici de chaînes epsilon.

La structure d'ensemble est réalisée par l'assemblage de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, reliées entre elles par des liaisons covalentes (les ponts disulfures) et par des liaisons non covalentes. L'IgE n'a pas encore été trouvée à l'état polymérisé, et, de fait, il ne semble pas exister de chaîne J (comme pour l'IgA et l'IgM).

De façon plus précise, des études de séquence en acides aminés de ces différentes chaînes ont été entreprises (Figure n° 1 - Annexe). Dans tous les cas, elles ont montré que la première moitié de la chaîne légère (N - terminale) se caractérise par la variabilité de sa séquence en acides aminés, alors que la deuxième moitié (C - terminale) est constante. La partie variable (VL = variable light) est propre à chaque molécule, alors que la partie commune (CL = constant light) est la même pour un type donné (kappa ou lambda) de chaîne légère (mais diffère entre type kappa et type lambda).

Pourtant certaines ressemblances entre parties variables permettent de définir 4 groupes pour les chaînes kappa : VK_I, VK_{II}, VK_{III} et VK_{IV} et 5 groupes pour les chaînes lambda (V_{λI} à V_{λV}).

A l'inverse, certaines différences au sein des parties constantes sont sous la dépendance de variations allotypiques (génétiqument déterminées) : Inv (1) - Inv (1,2) et Inv (3), en ce qui concerne les chaînes kappa, ou isotypiques (non alléliques) : Oz, Kern, Mz et Mcg, en ce qui concerne les chaînes lambda.

De même, pour les chaînes lourdes, on a pu montrer que le premier quart environ de la chaîne correspond à une partie variable (VH), alors que le reste est constant. Cette partie constante se divise elle-même en plusieurs régions homologues, d'à peu près égale dimension, au nombre de 3 pour IgG, IgA et IgD, alors qu'IgM et IgE en possèdent 4 : CH 1 - CH 2 - CH 3 et CH 4.

De la même façon que pour les chaînes légères, on a défini trois groupes : VH_I - VH_{II} - VH_{III}, qui peuvent être associés à la partie constante de n'importe quelle classe de chaîne lourde, c'est-à-dire VH_I C_γ - VH_{II} C_γ - VH_I C_α - VH_{II} C_ε ...

La diversité de l'activité anticorps des immunoglobulines en général, et de l'immunoglobuline E en particulier, est sous la dépendance de la juxtaposition des parties variables des chaînes légères et des chaînes lourdes.

.../...

En effet, les chaînes légères et les chaînes lourdes d'immunoglobulines sont disposées de telle façon que les parties variables N - terminales de ces chaînes sont proches l'une de l'autre, définissant deux sites anticorps par molécule, et cette disposition est maintenue par un certain nombre de liaisons dont les plus importantes sont les ponts disulfures qui s'établissent entre deux résidus cystéiniques. Chaque chaîne lourde epsilon contient 15 résidus cystéiniques, dont 10 participent à la formation de ponts disulfures intrachânes (un dans chaque région homologue). Il existe encore un pont disulfure intrachaine au sein de la région C ϵ 1. Enfin les trois derniers résidus servent à la constitution de ponts disulfures inter-chaînes : un entre chaîne lourde et chaîne légère, et deux entre les chaînes lourdes, disposés en parallèle (Figure n° 2 - Annexe). Ces liaisons sont relativement solides, mais elles peuvent être rompues sous l'action de différents facteurs, particulièrement les agents réducteurs et certaines enzymes. La solidité de tous ces ponts disulfures est différente, et l'on peut arriver, par clivages successifs, à obtenir un certain nombre de fragments moléculaires à partir de la globuline d'origine. La papaïne, par exemple, qui clive préférentiellement le premier pont disulfure inter-chaîne epsilon, permet de séparer trois fragments : deux fragments F (ab), correspondant chacun à un site anticorps, c'est-à-dire composés chacun d'une chaîne légère et de la portion dite Fd ($V\epsilon + C\epsilon 1$) d'une chaîne lourde, qui contient des déterminants antigéniques idiotypiques, et le fragment Fc qui correspond aux trois-quarts C - terminaux des deux chaînes lourdes. La pepsine, par rupture préférentielle du deuxième pont disulfure inter-chaîne epsilon, conduit aux fragments F(ab')₂, fragments anticorps divalents, qui correspondent aux deux chaînes légères et à la partie de la chaîne lourde comprise dans le fragment Fd plus le tiers aminoterminal du fragment Fc (encore appelé Fc').

Le contingent glucidique de la glycoprotéine qu'est l'immunoglobuline E est important (de l'ordre de 12 % du poids moléculaire total), ce qui s'explique par la présence de six chaînes oligosaccharidiques, attachées aux chaînes polypeptidiques lourdes.

En somme, la structure de l'immunoglobuline E correspond au schéma général, valable pour toutes les immunoglobulines sériques. Il s'agit d'une glycoprotéine dont la fraction protéique est faite de l'assemblage de deux chaînes légères (non spécifiques) et de deux chaînes lourdes (spécifiques de classe). Les études séquentielles précises montrent que chacune des chaînes polypeptidiques comporte une partie constante et une partie variable. La disposition d'ensemble est maintenue essentiellement par des liaisons covalentes, les ponts disulfures, dont le clivage progressif (enzymatique par exemple) permet d'obtenir plusieurs fragments moléculaires. Les sites anticorps (deux par molécule) sont formés par la juxtaposition des parties variables des chaînes légères et des chaînes lourdes. .../...

B./ Propriétés physicochimiques (11-59-87)

- . Rappelons pour mémoire la thermolabilité de la molécule.
- . L'immunoglobuline E a une mobilité électrophorétique gamma 1 en gel d'agarose.
- . Son poids moléculaire est très voisin de 190 000.
- . Sa constante de sédimentation est estimée à 7,7 à 8 svedbergs par ultracentrifugation en gradient de densité de saccharose.
- . Lors du fractionnement du contingent globulinique d'un sérum de sujet allergique, par chromatographie sur colonne échangeuse d'ions (DEAE-cellulose), les protéines sont éluées successivement à pH constant avec des substances tampons de molarité croissante. Des cinq fractions obtenues, la fraction II, et, plus accessoirement, la fraction III, contiennent la plus grande quantité d'immunoglobuline E. Cette technique permet de séparer l'IgE de l'IgG, de l'IgM et de l'IgA, mais pas de l'IgD.
- . Pour une purification plus poussée, la fraction II doit subir une filtration sur gel (Sephadex G 200).

Les propriétés physicochimiques des IgE comparativement aux autres classes d'immunoglobulines sont résumées dans le Tableau n° 1 :

Propriétés	IgE	IgG	IgA	IgM	IgD
Poids moléculaire	190 000	150 000	150 000	900 000	185 000
Constante de sédimentation	8	6,5	6,5	19	6,5
Fraction glucidique (%)	12	3	8	12	13

Le Tableau n° 2 rapporte les propriétés physicochimiques de l'IgE et de ses principaux fragments obtenus par action enzymatique :

Propriétés	molécule originale	chaîne lourde	chaîne légère	fragments papainiques		fragments pepsiniques	
				Fe	Fab	Fe'	F(ab') ₂
Poids moléculaire	190 000	72 500	22 500	95 000	50 000	38 000	140 000
Constante de sédimentation	8,2			5,1			6,7
Fraction glucidique (%)	12		0	18,5		20-23	8,5

.../...

Ces différentes propriétés se retrouvent de façon assez superposable dans d'autres espèces animales, comme le singe, le lapin, la souris et le rat, chez lequel BAZIN a bien étudié les propriétés de protéines myélomateuses E : la mobilité électrophorétique est gamma 1. Le coefficient de sédimentation est de 7,6 ; le poids moléculaire de la molécule entière est de $183\ 000 \pm 8000$, celui des chaînes epsilon de 68 000.

En somme, immunoglobuline thermolabile, de mobilité électrophorétique gamma, de poids moléculaire égal à 190 000 et de constante de sédimentation égale à 8 svedbergs.

C./ Propriétés immunologiques.

Lorsque l'on étudie la fraction IgE du sérum d'un patient sensibilisé à un allergène donné, on constate que l'IgE est capable d'agglutiner in vitro des hématies recouvertes par l'allergène en question. L'IgE s'avère posséder une activité hémagglutinante comparable à celle de l'IgG, ce qui indique que l'IgE est un anticorps multivalent.

Comme l'étude structurale a montré que l'immunoglobuline E est formée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, on doit en déduire que l'anticorps est divalent.

Le rôle du complément dans le déclenchement des réactions anaphylactiques et des manifestations d'hypersensibilité immédiate a été longtemps discuté. Son étude est rendue difficile par la faible concentration des anticorps IgE, même dans les fractions réaginaires enrichies. En se basant sur le fait que les immunoglobulines G et M aggrégées de façon non spécifique fixent le complément de la même manière que les complexes antigènes-anticorps (68-69), on a recherché si des IgE aggrégées de façon non spécifique étaient ou non capables de fixer le complément (70) : il a été ainsi montré que la fixation normale est impossible ; cependant la fixation du complément par la voie dite alterne est possible (ce qui signifie que seuls les derniers facteurs du complément, à partir de C'3, peuvent se fixer sur des IgE aggrégées, alors que les premiers facteurs C'1, C'4 et C'2 ne le peuvent pas (72-73).

Ceci reste vrai lorsque l'étude de la fixation des facteurs du complément est conduite non plus avec l'immunoglobuline E entière, mais avec les fragments obtenus par digestion papaïnique et pepsinique (Fc et F(ab')₂) et aggrégés eux aussi de façon non spécifique, ce qui permet par ailleurs de préciser quelles structures sont impliquées dans la fixation du complément. Le fragment Fc paraît contenir les structures principales, mais uniquement pour la fixation des derniers facteurs du complément par la voie alterne.

.../...

En somme, anticorps divalent, capable de fixer les derniers facteurs du complément par la voie dite alterne. Les structures responsables de cette fixation semblent se trouver au niveau du fragment Fc, obtenu par digestion papaïnique de la molécule originale.

D./ Lieu de synthèse

La synthèse des IgE a lieu essentiellement dans des cellules différenciées en vue de cette production, les plasmocytes. Cette origine est prouvée par un certain nombre d'arguments concordants : obtention d'immunoglobulines in vitro par des cultures de plasmocytes ; constatation au cours des myélomes à IgE, d'une production anormalement élevée d'IgE correspondant à la prolifération maligne de plasmocytes ; mise en évidence des immunoglobulines in vivo au sein même des plasmocytes, grâce à des antisérums spécifiques marqués à la fluorescéine.

En dehors des plasmocytes, des cellules d'aspect lymphoplasmocytaire, moins différenciées, voire des lymphocytes, sont capables de synthétiser des immunoglobulines E (146).

Ces cellules productrices se rencontrent avec une particulière fréquence au niveau des amygdales, de la muqueuse nasale, des muqueuses respiratoires et gastro-intestinales. Ainsi produites en majeure partie au niveau d'organes volontiers impliqués dans les désordres allergiques, les IgE peuvent également être retrouvées dans les sécrétions qui en proviennent : mucus nasal, expectoration, salive.

Enfin, on retrouve une certaine quantité d'IgE dans les urines (quelques centaines de ng/ml). La plus grande partie, sinon la totalité, (90 à 98 %) de l'IgE urinaire étant due, chez des sujets normaux, à une sécrétion locale, le poids moléculaire élevé interdisant une filtration glomérulaire (150).

En somme, la synthèse de l'IgE est réalisée par les plasmocytes (et, accessoirement, par des cellules moins différenciées). Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau d'organes impliqués dans les désordres allergiques, et l'IgE peut être retrouvée dans leurs sécrétions. L'IgE urinaire provient, en quasi totalité, d'une sécrétion locale.

.../...

III - Métabolisme des IgE

Toutes les études concernant le métabolisme de l'immunoglobuline E ont pendant longtemps été gênées par le taux sérique très bas de cette protéine, comparative-ment aux autres classes d'immunoglobulines. La précision des résultats s'est donc accrue avec le développement et le perfectionnement des méthodes de dosage. C'est sans doute ce qui explique les différences (assez modérées malgré tout) entre les chiffres donnés par ISHIZAKA K. et T. (76) et WALDMANN (156), qui a produit le travail le plus précis et le mieux documenté, concernant les différents paramètres métaboliques de l'IgE chez 73 patients normaux et chez 10 malades porteurs d'affections neuromusculaires ou néoplasiques variées, mais ayant un taux sérique normal d'IgE (une comparaison étant établie avec les mêmes paramètres chez le patient d'OGAWA (109) porteur d'un myélome à IgE). Ces études sont essentiellement basées sur le devenir, chez le sujet étudié, d'une immunoglobuline E purifiée (provenant en général d'un sujet porteur d'un myélome à IgE) et marquée à l'iode radioactif (125 ou 131) selon la technique de MAC FARLANE (34).

. La concentration sérique moyenne en IgE, chez les 73 adultes normaux, est de 96 ng/ml, avec des valeurs allant de 24 à 386 ng/ml. Chez les 10 malades témoins participant à ces études métaboliques, les valeurs moyennes sont similaires : 111 ng/ml (38 à 323 ng/ml).

. Le pool circulant total d'IgE est de 4,1 μ g/kg (1,2 à 13,9 μ g/kg. Le pool intravasculaire représente 41 ± 12 % de l'IgE échangeable totale, le reste étant distribué dans les espaces extravasculaires. La courbe de radioactivité corporelle totale (qu'elle soit mesurée par compteur corporel ou à partir de la radioactivité urinaire) décroît de façon exponentielle avec le temps, jusqu'au point où seulement 10 % de l'IgE injectée restent dans le corps, ce qui indique qu'il n'y a pas de dépôt extra-vasculaire important d'IgE qui s'échangerait faiblement avec le pool circulant.

. La survie plasmatique de l'IgE est très courte, puisque la demi-vie moyenne n'excède pas $2,7 \pm 0,8$ jours. Cela correspond à un taux de catabolisme (FCR) de 94 ± 25 % du pool intravasculaire par jour.

. La quantité globale d'IgE catabolisée chaque jour est de 3,8 μ g/kg (1,2 à 12,4 μ g/kg). Comme tous les individus étudiés sont dans un état d'équilibre au point de vue métabolique, ce taux est égal à la quantité d'IgE synthétisée et déversée dans le compartiment plasmatique chaque jour.

A la vue de la durée de vie très courte de l'IgE et de son taux de catabolisme élevé, on a pu se demander si ces paramètres métaboliques étaient réellement caractéristiques de la molécule ou s'ils ne dépendaient pas plutôt d'altérations créées par les méthodes de purification et/ou de marquage. Pour répondre à cette question,

.../...

des études complémentaires ont été réalisées :

- les résultats obtenus avec deux préparations purifiées différentes d'IgE myélomateuses : l'IgE (ND) (79) et l'IgE (PS) (109) n'ont pas montré de différence significative. De plus, la protéine PS, isolée et marquée à des moments différents, a toujours donné des résultats comparables, lorsqu'elle a été étudiée chez des individus différents, ou chez le même individu à des moments différents.

- Avec toutes les préparations utilisées, la fraction radioactive retrouvée dans les urines des 24 premières heures a toujours été égale ou inférieure à la radioactivité éliminée les jours suivants, ce qui est très différent de l'excrétion massive précoce observée lorsque des préparations altérées sont utilisées.

- La disparition de l'IgE marquée a été comparée à la disparition de l'IgE non marquée contenue dans un plasma normal, chez un sujet hypogammaglobulinémique n'ayant pas, de ce fait, d'IgE détectable par les méthodes habituelles. La courbe de décroissance plasmatique de ces deux IgE s'est avérée être strictement identique (Figure n° 3 - Annexe).

- Enfin, la survie de la protéine myélomateuse P.S (109) a été étudiée chez le patient P.S. lui-même, en utilisant d'une part la protéine purifiée marquée à l'iode radioactif, et d'autre part cette même protéine marquée in vivo par l'arginine-C 14. Comme le montre la Figure n° 4 (annexe), la demi-vie de l'IgE marquée in vivo est de 5,6 jours, chiffre tout à fait comparable aux 5,1 jours obtenus avec l'IgE marquée in vitro.

Ces différents résultats montrent que la survie de l'IgE, déterminée par une IgE marquée à l'iode radioactif, correspond bien à une propriété inhérente à la molécule, et aux facteurs physiologiques qui affectent son métabolisme, et n'est pas le résultat d'une dénaturation survenant pendant la purification et/ou le marquage de la molécule.

En somme, l'IgE se distingue très nettement des autres classes d'immunoglobulines, car elle se caractérise par la demi-vie la plus courte, le taux de catabolisme le plus élevé, et le taux de synthèse le plus bas.

Le tableau n° 3 regroupe les caractères métaboliques des cinq classes d'immunoglobulines humaines.

.../...

Tableau n° 3 d'après WALDMANN (155-156)

<u>Immuno</u> <u>globu</u> <u>line</u>	<u>Concentra</u> <u>tion</u> <u>sérique</u> mg/ml	<u>Distribu</u> <u>tion</u> (% du pool corpo rel total contenu ds le secteur intravas- culaire)	<u>Pool cir</u> <u>culant</u> <u>total</u> mg/kg	<u>FCR</u> % du pool intravas- culaire par jour	<u>Demi-vie</u> jours	<u>Taux de</u> <u>synthèse</u> mg/kg/jour
IgE	0,0001	41	0,004	94,3	2,7	0,0038
IgD	0,023	75	1,1	37,0	2,8	0,4
IgM	0,93	76	37,0	18,0	5,1	6,7
IgA	2,6	42	95,0	25,0	5,8	24,0
IgG	12,1	45	494,0	6,7	23,0	33,0

IV - Activité biologique des IgE

La propriété biologique principale de l'IgE est son aptitude à sensibiliser des tissus homologues. Cette propriété a été mise en évidence pour la première fois par PRAUSNITZ (115) en 1921, encore qu'à cette époque la nature de l'anticorps responsable de la sensibilisation n'ait pas été connue. Dans la plupart des espèces, sont mis en évidence des anticorps qui, comme les réagines allergiques humaines, sensibilisent la peau à l'intérieur d'une même espèce : ce sont les anticorps homocytotropes qui, là encore, sont assimilables aux IgE.

Après l'injection sensibilisante d'un sérum riche en IgE, la réaction allergique ou anaphylactique est déclenchée par l'injection secondaire de l'allergène (réaction de PRAUSNITZ KÜSTNER classique) ou d'un anticorps anti gamma E (réaction de PRAUSNITZ KÜSTNER inverse) ; dans tous les cas, la réaction se caractérise par des modifications vasculaires et la contraction de fibres musculaires lisses, rappelant les effets de l'histamine. Or il existe dans l'organisme des cellules qui contiennent de l'histamine, et on a donc été amené à envisager une interaction possible entre l'immunoglobuline E et certaines cellules de l'organisme, capable d'expliquer les manifestations observées tant en clinique que dans des conditions expérimentales.

.../...

A./ Cellules-cibles de l'immunoglobuline E

Il est possible, expérimentalement, d'obtenir la sensibilisation d'une préparation de leucocytes humains par une protéine E myélomateuse, et d'observer une libération secondaire d'histamine lors de la mise en présence (au cours d'une réaction "inverse") d'anticorps anti IgE. De façon à préciser le type des cellules avec lesquelles l'IgE peut entrer en contact, au cours de telles expériences, un anticorps purifié et spécifiquement anti IgE est marqué par l'iode 125, avant d'être utilisé selon le protocole précédent, en présence d'EDTA (éthylène diamine tétracétate) qui a la propriété d'empêcher la libération de l'histamine. Les autoradiographies montrent dans ces conditions que la plupart des cellules contenant des granulations ^{meta}chromatiques ont fixé l'anti IgE marqué à l'iode 125, alors que les neutrophiles, les éosinophiles, les petits lymphocytes et les monocytes ne l'ont pas fait (67). Cette liaison de l'anti IgE avec les basophiles est bien spécifique, puisque, lorsque les mêmes leucocytes sont traités par un anticorps anti IgG marqué à l'iode 125, presque tous les neutrophiles et les monocytes sont marqués, alors que les basophiles ne le sont pas.

De plus, la fixation d'une protéine E myélomateuse avec les basophiles peut être directement démontrée, en utilisant cette protéine marquée à l'iode 125 : la protéine est alors mise en évidence à la surface des basophiles, mais pas sur les autres leucocytes.

Enfin, de façon plus récente, SULLIVAN et col. (145) ont mis en évidence la présence de molécules d'IgE à la surface des basophiles, en microscopie électronique.

Ces résultats semblent démontrer que les basophiles représentent les cellules-cibles des IgE, dans le sang circulant tout au moins.

A l'échelon tissulaire, le même type d'expériences permet de montrer la présence d'IgE sur les mastocytes du singe, au niveau de la peau, de l'épiploon, de l'intestin grêle et des bronches (149). Chez certains animaux servant de référence au cours de ces études, les mastocytes épiploïques sont marqués par l'anti-IgE radioactif, sans sensibilisation préalable par une IgE myélomateuse, ce qui tend à prouver que ces mastocytes possèdent des IgE de membrane propres. Lorsque l'on utilise un anticorps anti-IgE marqué à l'iode 125 et rendu spécifique des déterminants antigéniques idiotypiques d'une protéine myélomateuse E, les mastocytes des animaux sensibilisés (à cette protéine myélomateuse) sont marqués, alors que les mastocytes d'animaux non sensibilisés ne le sont pas. Ces résultats indiquent au total que les mastocytes de singe possèdent des IgE de membrane propres, et que les mêmes cellules peuvent également fixer une autre IgE au cours d'un processus de sensibilisation passive. D'ailleurs, la liaison d'une IgE humaine sur des mastocytes de singe a pu être démontrée, en utilisant des anticorps fluorescents (52).

.../...

Bien que toutes ces expériences n'excluent pas absolument la possibilité que des cellules autres que les mastocytes fixent une petite quantité d'IgE, elles démontrent tout de même que les principales cellules tissulaires sensibilisées par les IgE sont les mastocytes (22).

Or, il est bien connu que les basophiles contiennent la plus grande partie de l'histamine dans le sang circulant et que les mastocytes contiennent la majeure partie de l'histamine dans les tissus. La présence d'IgE sur ces cellules suggère que la libération d'histamine à partir de leucocytes ou de fragments tissulaires mis en présence d'anti IgE est due à la liaison de cet anticorps avec les IgE fixées sur les basophiles ou sur les mastocytes. La dégranulation des basophiles, observée lorsqu'une préparation de leucocytes est incubée avec un anticorps anti IgE, est en accord avec cette conception (71).

En définitive, les cellules-cibles de l'immunoglobuline E semblent être les basophiles et les mastocytes, et cela est vrai pour de nombreuses espèces animales étudiées (rat, souris, lapin...).

La fixation spécifique de l'IgE sur les basophiles et les mastocytes indique que ces cellules possèdent des récepteurs pour l'IgE. Dans le but de préciser la nature de ces récepteurs, BACH et col. (6) ont traité des cellules péritonéales de rat avec un certain nombre d'enzymes et étudié les effets de ce traitement sur la sensibilisation passive. Parmi les enzymes testées, la neuraminidase ou sialidase interfère avec la capacité des cellules à libérer de l'histamine, mais seulement si le traitement enzymatique est effectué avant la sensibilisation passive par l'anticorps IgE. Cette constatation fait penser que l'acide sialique joue probablement un rôle dans la fixation de l'IgE sur ces cellules (7).

D'autres expériences confirment que l'IgE est liée à des constituants membranaires (88), mais, jusqu'à présent, la nature chimique précise de ces récepteurs membranaires de l'IgE reste inconnue.

En somme, l'immunoglobuline E peut se fixer, de façon spécifique, sur les basophiles sanguins et sur les mastocytes tissulaires. Ces cellules, qui contiennent la majeure partie de l'histamine de l'organisme, possèdent en effet des récepteurs membranaires, dont la nature chimique précise demeure inconnue (quoique l'on sache que l'acide sialique entre probablement dans leur constitution).

B./ Structures de l'IgE essentielles pour les phénomènes de sensibilisation.

La sensibilisation cutanée passive par un sérum allergique peut être bloquée par l'administration simultanée d'une IgE non anticorps ou d'une IgE myélomateuse (136),

.../...

mais pas par celle de protéines myélomateuses appartenant aux autres classes ou sous-classes d'immunoglobulines. Ce phénomène dépend d'une compétition entre IgE et anticorps réaginique pour la fixation aux cellules-cibles, ce qui implique l'existence de structure(s) propre(s) aux IgE, responsable(s) de l'affinité pour ces cellules-cibles.

Les études concernant les fragments de protéine E myélomateuse suggèrent que les structures essentielles à la fixation se trouvent dans le fragment Fc de la molécule, car le fragment Fc bloque la sensibilisation cutanée passive, chez l'homme et chez le singe, alors que les fragments F(ab')₂, Fab et Fc' n'en sont pas capables (tableau n° 4) (66-137).

Tableau n° 4 : Inhibition de la sensibilisation passive par l'IgE et ses fragments.

Fragment	Concentration minimale (en µg/ml) nécessaire pour inhiber	
	réaction d'anaphylaxie cutanée passive du singe	réaction de P.K. chez l'homme
Protéine myélomateuse E	4,0	-
Fc	1,0	0,3 à 0,4
Fc'	> 32	> 16
Fab	> 32	> 16
F(ab') ₂	> 32	> 16

La preuve directe de la fixation des fragments Fc sur les cellules-cibles peut être apportée par autoradiographie. Il semble donc que les molécules IgE se combinent aux cellules-cibles, par l'intermédiaire de leur portion C-terminale (Fc) ; de façon plus précise, il semble que les deux tiers C-terminaux des chaînes lourdes epsilon soient essentiels à cette liaison, puisque l'on peut remarquer que le fragment Fc' (dont l'étude structurale nous a montré qu'il correspondait au tiers aminoterminal du fragment Fc), est incapable d'empêcher la sensibilisation passive.

Le chauffage à 56°C pendant 2 à 4 heures est suivi de ^{la} suppression de l'activité sensibilisante de l'IgE, ce qui est en rapport avec la perte de l'affinité de la molécule pour ses cellules-cibles (61), alors que la capacité de combinaison avec l'antigène du site anticorps n'est pas affectée. Cette perte d'affinité de l'IgE est liée à des modifications conformationnelles dans la portion

C-terminale du fragment Fc de la molécule, comme l'ont très bien démontré les travaux de BENNICH et DORRINGTON (14), concernant les modifications du spectre d'absorption (dichroïsme circulaire) des différents fragments d'IgE après chauffage.

De même, l'activité sensibilisante de la peau (au cours d'une réaction de PRAUSNITZ-KÜSTNER) est déprimée par l'action d'agents réducteurs sur l'IgE, suivie d'alkylation (65-95). STANWORTH et col. (140) ont montré que la réduction de cinq ponts disulfures d'une protéine E myélomateuse a pour résultat la perte de la capacité d'inhiber une sensibilisation passive, avec, parallèlement, dégradation partielle de certains déterminants antigéniques spécifiques de classe.

Le rôle des ponts disulfures dans le déterminisme de l'affinité de l'IgE pour ses récepteurs a été bien étudié par TAKATSU (147), ainsi que l'influence de la réduction par des concentrations croissantes de dithiothreitol (DTT) : la coupure du pont disulfure situé entre chaîne légère et chaîne lourde (1 m M DTT) n'a aucune influence sur l'affinité des molécules IgE pour les cellules-cibles. Lorsque deux ponts disulfures supplémentaires sont coupés (2 m M DTT), l'activité bloquante (inhibition par l'IgE étudiée de la sensibilisation passive créée par des anticorps réaginisants) est conservée, mais l'activité sensibilisante est diminuée de façon significative, et, en particulier, la période optimale de sensibilisation n'est que de 3 heures (au lieu de 24 heures avec la protéine d'origine) ; au bout de 3 heures, la sensibilisation des sites cutanés commence à diminuer, ce qui indique que la fixation de l'IgE réduite est plus labile que celle de l'IgE non réduite. Dans de telles conditions, les ponts disulfures affectés par la réduction sont des ponts intrachânes lourds, situés entre le fragment Fd et la région charnière (voir étude structurale).

Il est d'autre part très intéressant de remarquer que le fragment Fc obtenu par digestion papainique de la protéine réduite possède une affinité pour les basophiles absolument identique à celle du fragment Fc obtenu par digestion papainique de la molécule d'origine, et en tout cas supérieure à celle de la protéine réduite entière. (Figure n° 5 - Annexe).

Ces résultats prouvent qu'une conformation particulière du fragment Fc est nécessaire à une haute affinité de l'IgE pour ses cellules-cibles, et que la coupure de ponts disulfures dans le fragment Fd peut avoir un retentissement sur l'aspect conformationnel du fragment Fc. En tout cas, ces deux ponts disulfures sont essentiels à une caractéristique importante de la molécule IgE, à savoir la durée prolongée de la sensibilisation induite (puisque la coupure de ces ponts fait passer la durée optimale de sensibilisation de 24 à 3 heures).

Enfin, après rupture d'un cinquième pont disulfure par de fortes concentrations de dithiothreitol (10 m M DTT), on constate la perte à la fois de l'activité

.../...

bloquante et de l'activité sensibilisante. Cette perte totale de l'affinité de l'IgE réduite pour ses cellules-cibles est à rattacher à la coupure du pont disulfure inter-chaînes lourdes situé à l'extrémité C-terminale du fragment Fc' (que l'on retrouve par conséquent dans le fragment F(ab')₂ qui, pourtant, ne possède lui-même aucune affinité avec les cellules-cibles).

Cette constatation implique soit que le fragment Fc' renferme des structures impliquées dans la fixation aux cellules-cibles, soit, plus probablement, qu'une relation stérique précise entre structures N-terminales et structures C-terminales de l'IgE est absolument indispensable à l'expression complète des propriétés biologiques du fragment Fc, c'est-à-dire en particulier sa capacité de liaison à ses récepteurs.

En somme, les structures essentielles pour la fixation de l'IgE à ses cellules-cibles sont situées au niveau du fragment Fc, qui possède les mêmes propriétés que la molécule entière. Le rôle des ponts disulfures paraît également important, dans le maintien d'une relation stérique précise entre structures N-terminales et structures C-terminales de l'IgE.

C./ Cinétique de liaison de l'IgE avec ses récepteurs.

Une première approche de ce problème de cinétique de liaison est la détermination du nombre de molécules d'IgE fixées sur une cellule-cible. Cela a été fait en ce qui concerne les basophiles humains, en adaptant, de façon à éliminer l'influence d'une fixation non spécifique, une méthode décrite par BORSOS et RAPP (19) cherchant à préciser le nombre de molécules anticorps IgG et IgA liées à des globules rouges de mouton, et utilisant la fixation du complément : deux molécules IgG combinées à l'antigène, sous la forme d'un doublet, fixent le premier composant du complément, ce que ne fait pas une seule molécule IgG liée au même antigène. Le principe peut être appliqué au système IgE-basophile (74) : le nombre de molécules C1 fixées représente théoriquement le nombre de molécules d'IgE liées à un basophile et se combinant avec deux (ou plus) molécules anti IgE. Avec une concentration d'anti IgE suffisante pour obtenir une saturation des molécules IgE disponibles, on obtient un nombre moyen de molécules d'IgE par basophile de 10 000 à 40 000.

Ce nombre n'a aucune corrélation avec la concentration sérique d'IgE.

Lorsqu'on détermine le nombre de molécules d'IgE présentes sur les basophiles avant et après une sensibilisation passive, on constate que ce chiffre est multiplié par deux à sept, après incubation de basophiles (provenant de sujets normaux) en présence d'une IgE myélomateuse. Au contraire, les basophiles provenant de sujets atopiques ne fixent pas plus d'IgE après une telle incubation,

.../...

ce qui indique que leurs récepteurs sont presque saturés.

Le nombre total de molécules d'IgE par basophile, après sensibilisation passive, s'élève à 30 000 à 90 000, ce qui représente à peu près le nombre total de récepteurs à la surface d'un basophile.

Mais, dans les conditions normales, la plupart du temps, les récepteurs basophiliques ne sont pas saturés, ce qui suggère que la liaison de l'IgE avec le récepteur cellulaire est réversible. Cette réversibilité peut être démontrée par autoradiographie : une préparation cellulaire riche en basophiles est incubée en présence d'une protéine E myélomateuse marquée à l'iode 125, puis, après lavage, mise en présence soit d'une protéine E myélomateuse froide, soit d'une IgG humaine normale, soit d'un tampon (Tris-A). La figure n° 6 (Annexe) montre qu'une partie de l'IgE radioactive peut être déplacée par l'IgE froide, ce qui implique par conséquent que la liaison des molécules IgE avec les récepteurs basophiliques est réversible.

Cette réversibilité de liaison est confirmée par l'étude de l'influence du pH sur la réaction de fixation de l'IgE avec ses récepteurs (75) : à pH acide, les IgE disparaissent à la surface des basophiles, ce qui n'est pas dû à la dégradation du site récepteur, car les basophiles ainsi traités restent capables de fixer une protéine myélomateuse E radiomarquée, lorsqu'ils sont remis à pH normal.

Toutes ces expériences ont par ailleurs permis de préciser la constante d'équilibre entre IgE et récepteur cellulaire, qui est de l'ordre de 10^{-9} dans la grande majorité des cas, chiffre assez comparable à celui trouvé par KULCZYCKI et METZGER (91) lors des études de fixation d'une IgE de rat avec des cellules basophiliques leucémiques de rat, et qui est dans ce cas de l'ordre de 10^{-8} .

De même, à partir de cultures in vitro de mastocytes de rat, ISHIZAKA (77) a pu évaluer la constante d'équilibre de la réaction IgE-récepteurs à 10^{-8} , et estimer le nombre de récepteurs à 300 000 à 800 000 par cellule, soit environ 10 fois plus que pour les basophiles humains. Mais, si l'on tient compte du fait que le diamètre d'un mastocyte de rat est 2 à 3 fois plus grand que celui d'un basophile humain, la densité des récepteurs est à peu près comparable pour les deux types cellulaires.

En tout cas, ces études de cinétique de liaison prouvent la grande affinité de l'immunoglobuline E pour ses récepteurs à la surface des cellules-cibles et permettent d'expliquer ainsi pourquoi la sensibilisation par les anticorps IgE est aussi prolongée.

En somme, le nombre de molécules d'IgE fixées sur les basophiles sanguins est, dans les conditions normales, de l'ordre de 10 000 à 40 000 par cellule. Les récepteurs cellulaires ne sont pas saturés, puisqu'il en existe 30 000 à 90 000 par cellule.

.../...

La liaison entre l'immunoglobuline et la cellule-cible est réversible. L'étude de la constante d'équilibre montre la grande affinité de l'IgE pour ses récepteurs, ce qui explique le caractère durable de la sensibilisation créée par cet anticorps.

D./ Conséquences de la liaison

Afin de préciser pourquoi la liaison allergène-anticorps IgE à la surface des cellules-cibles conduit à la libération des médiateurs chimiques, des réactions utilisant un anticorps anti-IgE et ses fragments obtenus par digestion pepsinique ont été réalisées. Les fragments F(ab')₂ sont comparables dans leurs effets à l'anticorps complet, tant en ce qui concerne leur capacité de provoquer une réaction érythémato-papuleuse in vivo (au cours d'une réaction de PRAUSNITZ-KÜSTNER inverse), qu'en ce qui concerne leur aptitude à provoquer une libération d'histamine à partir de basophiles in vitro. Au contraire, les fragments Fab' sont incapables de donner aucune de ces réactions, même à doses très élevées. Ces constatations prouvent que l'anticorps anti-IgE doit être divalent, et elles suggèrent que le "pontage" de deux molécules d'IgE situées à proximité l'une de l'autre à la surface de la cellule-cible est probablement l'étape initiale qui conduit à la libération des médiateurs chimiques.

Cette conception semble confirmée par l'étude des effets cutanés de complexes antigène--anticorps. Des études réalisées il y a plusieurs années avec des complexes antigène-anticorps IgG de lapin avaient déjà montré la nécessité de la présence de deux molécules anticorps pour que le complexe ainsi formé entraîne une réaction cutanée chez le cobaye (dans de telles expériences, l'IgG se comporte en anticorps hétérocytotropique) (54). Les mêmes travaux ont été repris en utilisant l'antigène E de l'ambrosie et l'anticorps IgE chez l'homme (64), et ont montré que les complexes préformés Antigène-Anticorps n'entraînent une réaction cutanée, que dans la mesure où ces complexes contiennent deux (ou plus) molécules IgE, c'est-à-dire répondent à la formule $Ag\ A_n$ (avec $n \geq 2$), alors que les complexes du type $Ag_2\ A_c$ n'ont aucune action. Il se peut donc qu'une interaction entre molécules anticorps amenées au contact l'une de l'autre par leur liaison avec l'antigène soit impliquée dans l'induction de leur activité biologique.

D'autres arguments allant dans le même sens sont tirés d'expériences utilisant des molécules IgE aggrégées de façon non spécifique, ou leurs fragments Fc également aggrégés de façon non spécifique (66), et étudiant leur aptitude à déclencher une réaction cutanée in vivo ou à provoquer la libération de médiateurs chimiques à partir de basophiles ou de mastocytes in vitro ; là encore, on peut conclure que le "pontage" des molécules IgE à la surface des cellules-cibles est l'étape initiale des réactions d'hypersensibilité. Ce pontage est rendu possible dans tous les cas par la structure particulière de la membrane cellulaire, qui serait assez fluide pour

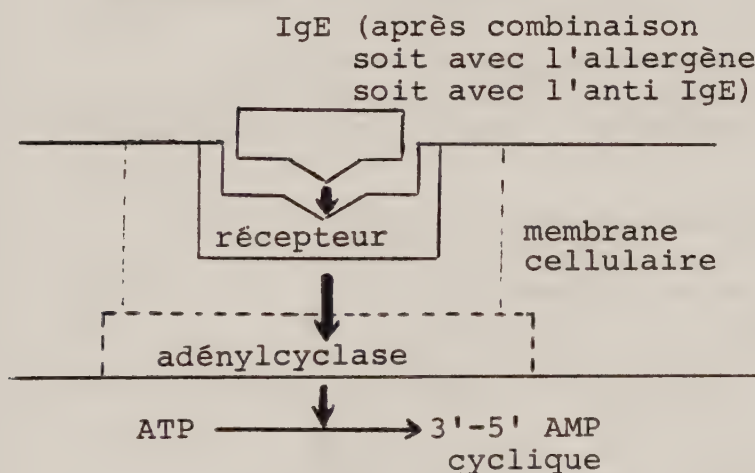
.../...

permettre aux immunoglobulines ^{de surface} de s'y déplacer assez facilement (132).

L'induction d'activités biologiques nouvelles par la combinaison de l'anticorps avec l'antigène est un phénomène commun pour de nombreuses réactions immunologiques (103), et, dans le cas présent, il est possible que le pontage par l'antigène d'immunoglobulines liées aux cellules-cibles crée un site actif nouveau à l'intérieur des complexes, et, plus précisément, au niveau des fragments Fc (139-141). Il est également possible que le pontage rapproche certains sites récepteurs, et qu'une telle modification locale de la structure membranaire soit responsable de l'activation d'enzymes de membrane, menant à la libération des médiateurs chimiques.

Par ailleurs, il semble que le processus de libération de ces médiateurs puisse être assimilé à un processus de sécrétion, impliquant un système microtubulaire (148). L'oxyde de deutérium (D_2O), qui facilite l'aggrégation des microtubules, augmente la libération d'histamine (42), alors que la colchicine a l'effet inverse. Enfin, le processus biochimique de libération de l'histamine semble être modulé par un certain nombre de facteurs, par exemple le taux intracellulaire d'AMP cyclique (dont l'augmentation empêche la libération d'histamine (96)).

En effet, il semble que les réactions induites par le fragment Fc dépendent du système adényl-cyclase-AMP cyclique. La stimulation de l'adényl-cyclase membranaire par le fragment Fc activé entraîne l'augmentation intracellulaire de l'AMP cyclique (ou 3'-5' adénosine-monophosphate cyclique) qui se forme à partir de l'ATP (adénosine-triphosphate) :



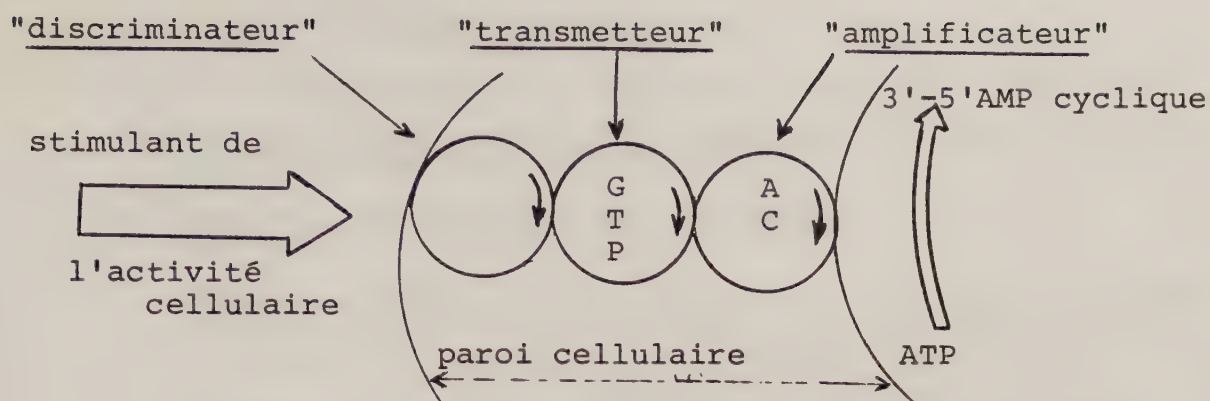
Schématisation
des récepteurs
membranaires

(d'après
BRUTTMANN (21))

L'information serait transmise par un système composé

- d'un discriminateur,
- d'un transmetteur,
- d'un amplificateur,

selon le schéma suivant (118) :



Le taux intracellulaire d'AMP cyclique dépend de l'importance respective de sa synthèse (grâce à l'adényl-cyclase) et de sa destruction sous l'influence d'une autre enzyme, la phosphodiesterase.

En pathologie humaine, on admet qu'il existe au cours des affections allergiques une carence des récepteurs membranaires, de telle sorte que la stimulation de l'adényl-cyclase n'est pas suivie d'une élévation suffisante du taux d'AMP cyclique intracellulaire.

Pharmacologiquement, toutes les substances qui stimulent la synthèse d'AMP cyclique s'opposent à la libération des médiateurs et ont donc un rôle anti-allergique ; celles qui inhibent la synthèse d'AMP cyclique favorisent l'allergie. C'est ainsi que les méthylxanthines (dont en particulier la théophylline) et le cromoglycate ont un rôle antihistaminique et antiallergique, car ils inhibent l'action de la phosphodiesterase. Les prostaglandines, acides gras très répandus dans l'organisme et retrouvés en particulier au niveau du poumon, agissent en stimulant l'adényl-cyclase, et empêchent ainsi la libération d'histamine.

Ces notions permettent de comprendre également les effets possibles de drogues antagonistes des prostaglandines, comme l'aspirine et l'indométacine.

En somme, la réaction allergène-anticorps IgE a pour résultat le "pontage" de deux molécules IgE situées à proximité l'une de l'autre à la surface de la cellule-cible ; ce pontage est suivi de modifications conformationnelles du fragment Fc, responsables de l'activation d'enzymes de membrane aboutissant à la libération de médiateurs chimiques. Dans ce processus biochimique, intervient aussi l'AMP cyclique, dont l'augmentation du taux intracellulaire empêche la libération d'histamine.

V - Méthodes de dosage des IgE

Le perfectionnement progressif des méthodes de dosage a permis de détecter des quantités de plus en plus réduites d'immunoglobuline. La plupart des réactions biologiques qui sont ici rappelées n'ont plus qu'une valeur "historique".

.../...

A./ Méthodes biologiques :

Elles mettent en évidence "l'activité réaginique".

- a) Test de dégranulation des mastocytes de KOROTZER (90) ou de PERELMUTTER (113).
- b) Test de dégranulation des basophiles ou test de SHELLEY.-
- c) Méthode de GREAVES, qui mesure la quantité d'histamine libérée par un fragment de peau de rat sensibilisée et incubée en présence de l'antigène spécifique.
- d) Réaction de PRAUSNITZ-KÜSTNER, déjà décrite (115).-

B./ Méthodes plus modernes et plus sensibles :

- a) Méthodes non spécifiques : elles mesurent le taux d'IgE, mais ne donnent pas d'indication sur la sensibilisation à un allergène déterminé.

.. Certaines sont basées sur la technique d'immuno-diffusion et cherchent à améliorer la sensibilité de la méthode de diffusion radiale simple décrite par MANCINI-CARBONARA et HEREMANS (101), dont la limite de détection (0,01 mg/ml) n'est pas suffisante pour l'IgE :

- la méthode de ROWE (121): les complexes IgE-anti IgE formés sont révélés par addition d'un antisérum radioactif dirigé contre les molécules d'anti IgE.

- la méthode de CENTIFANTO-KAUFMAN (24): dans ce cas, l'anticorps anti IgE est marqué par la fluorescéine.

- la méthode d'ARBESMAN (4) qui utilise la fraction gammaglobulinique marquée d'un antisérum spécifiquement anti IgE incorporée dans la gélose.

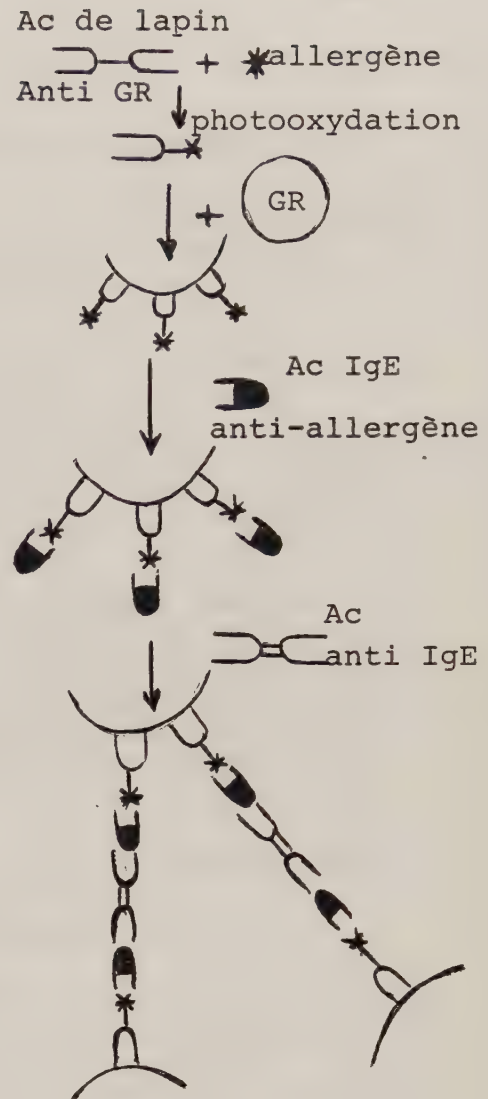
.. D'autres sont dérivées des méthodes radioimmuno-chimiques, et le principal de ces radio-immuno-tests en phase solide est certainement le "Radio-immunosorbent-test" ou RIST de WIDE et PORATH (159), appliqué par JOHANSSON et BENNICH aux IgE (81): dans ce test, les anticorps spécifiques anti-IgE sont couplés à des particules de séphadex. La concentration en IgE dans un prélèvement à doser est déterminée par sa capacité à entrer en compétition avec une quantité connue d'IgE marquée à l'iode 125, au niveau des sites récepteurs des anti IgE. La limite inférieure de détection est de 0,005 à 0,01 μ g d'immunoglobuline par ml.

- b) Méthodes spécifiques : elles permettent de mesurer le taux d'IgE vis-à-vis d'un allergène déterminé.

1°- le R.C.L.A.A.R. ou "red-cell-linked-antigen-antiglobulin reaction" :

Mis au point par COOMBS en 1953 (27), ce test, permettant de détecter les anticorps par l'emploi de sérums anti-immunoglobulines, au cours d'une réaction d'héماغglutination indirecte, a été adapté aux réagines (28).

L'allergène est lié à des globules rouges de lapin sous forme de complexes "allergène-anticorps de lapin anti-globules rouges" obtenus par photo-oxydation, procédé qui transforme en même temps les anticorps de lapin en anticorps incomplets. L'agglutination des globules rouges à ce stade est impossible, mais l'allergène peut réagir avec les anticorps spécifiques dans le sérum. Les cellules sont ensuite agglutinées par des anti-sérums spécifiques : anti IgG, anti IgA et anti IgM pour détecter les anticorps non sensibilisants et anti IgE pour détecter les réagines. Il faut remarquer que le mode de fixation de l'antigène à la surface du globule rouge, par l'intermédiaire d'anticorps de lapin, ne provoque pas d'altération du globule rouge, comme le font d'autres procédés, responsables de ce fait d'une adsorption non spécifique des immunoglobulines. L'emploi d'antisérums spécifiques pour les différentes classes d'immunoglobulines permet de déterminer le taux de chacun d'entre eux réagissant avec l'allergène.



2°- Le RAST ou Radio-allergo-sorbent-test (160):

L'allergène est couplé par réaction chimique à des particules de séphadex (ou à des particules de cellulose activées au bromure de cyanogène). Les anticorps sériques sont ensuite fixés sur le support solide par incubation, et la fixation des seules IgE révélée au moyen d'anticorps anti IgE purifiés et marqués à l'iode radioactif.

Cette dernière méthode est la plus utilisée pour le dosage des anticorps spécifiques d'allergènes déterminés (44-45-50), d'autant que sa corrélation avec les tests de provocation et les tests in vitro a été vérifiée.

En somme, il existe un grand nombre de méthodes de dosage des IgE, mais les plus utilisées, car les plus sensibles, sont les méthodes radioimmuno-chimiques ; parmi elles, le RAST (radioallergo-sorbent test) a l'avantage supplémentaire d'être spécifique d'un allergène déterminé.

.../...

VI - Taux normal des IgE sériques -

a) Taux normal chez l'adulte sain non allergique :

Le taux sérique des IgE est très faible, de l'ordre de 250 ng/ml. D'abord estimé à une valeur comprise entre 250 et 330 ng/ml (80), le taux normal semble se situer, avec les améliorations techniques actuelles de dosage, entre 150 et 350 ng/ml.

La majorité des auteurs admettent la normalité jusqu'à un taux de 500 ng/ml. JOHANSSON ne parle de taux pathologique qu'au delà de 700 ng/ml (83). Au dessus de cette valeur, le taux peut être considéré comme pathologique, encore que certains sujets sains (4 à 5 % de la population générale environ) puissent avoir de façon inexpliquée des taux supérieurs.

Le taux sérique d'IgE est quelquefois exprimé en unités internationales, 1 unité valant 2,42 ng/ml de sérum. Un étalon de référence a en effet été adopté, du fait des difficultés de standardisation des méthodes de mesure des IgE, par le Centre International de Référence pour les Immunoglobulines de l'Organisation Mondiale de la Santé (122) .

Le tableau n° 5 indique les valeurs normales des IgE sériques relevées dans la littérature.

Tableau n° 5 (d'après J.C. PAFFOY (112) :

Auteurs	Techniques	Taux normal des IgE en ng/ml (moyenne)	Limite supérieure de la normale
AR BESMAN	ROWE	218	700
BRUTTMANN	RIST	230	600
CABANIEU	ROWE	196	
GLEICH	RIST	179	
HENDERSON	RIST		540
JOHANSSON	RIST	248	700
POLMAR	RIST	105	
SPITZ	ROWE	88	
VERLOET	RIST	223	
VIRCHOW	ROWE	124	460
WOLFROM	RIST	318	450
PERRIN-FAYOLLE	RIST	294	500

.../...

b) Variations physiologiques :

1°- Avec l'âge :

. Dans le sang du cordon, JOHANSSON (80) trouve en moyenne un taux d'IgE de 34,8ng/ml chez les enfants nés de mère non atopique et 39,2 ng/ml chez les enfants nés de mère atopique. La différence n'est pas significative. Il n'y a pas de corrélation entre le taux de la mère et celui de l'enfant, ce qui montre le rôle de barrage joué par le placenta.

. Chez le nourrisson, il existe une synthèse d'IgE qui fait que le taux sérique augmente rapidement pendant les premières semaines de la vie ; (mais, comme par ailleurs, les IgE sont incapables à ce moment là de se fixer sur les cellules, l'injection d'un sérum anti IgE n'entraîne aucune réaction cutanée). Puis la synthèse d'IgE se ralentit, et le taux sérique atteint progressivement les valeurs de l'adulte à l'âge de 10 ans (17).

. Chez l'adulte, le taux est relativement stable, quelle que soit la tranche d'âge considérée (80).

2°- Avec le sexe :

Le sexe ne paraît pas avoir d'influence sur le taux sérique d'IgE (80) .

En somme, le taux sérique normal d'IgE est très généralement inférieur à 500 ng/ml. Chez l'adulte, le taux est stable, quel que soit l'âge. Le taux sérique est également indépendant du sexe.

VII - Modifications du taux des IgE en clinique humaine, en dehors du myélome.

La revue de la littérature montre que ce sont surtout les variations pathologiques dans le sens d'une augmentation qui ont été étudiées. Mais il existe aussi des cas de déficit en IgE.

A./ Diminution :

A côté du cas classique de l'ataxie télangiectasique, ou une déficience en IgE isolée ou associée à une déficience en IgA est notée dans 80 % des cas, on a signalé une diminution du taux d'IgE au cours de maladies auto-immunes ou de cancers (5), et certains auteurs ont même pu en tirer une conception pathogénique.

Lors des hypogammaglobulinémies, on trouve également un déficit en IgE, ce qui laisse supposer que les mécanismes de production des IgE obéissent aux mêmes systèmes de régulation que les autres immunoglobulines (114).

.../...

Enfin, il existe des cas de déficience isolée en IgE chez des sujets parfaitement sains.

B./ Augmentation :

.Elle caractérise en principe tous les états d'hypersensibilité immédiate et sera observée au cours de la dermatose atopique, de l'eczéma, de l'asthme allergique et de ses équivalents mineurs (coryza, rhinite, trachéite spasmodique),...

Les taux sériques d'IgE peuvent alors être très élevés, atteignant 1500 ng/ml chez les polliniques, dépassant 2500 ng/ml dans l'eczéma atopique, même si le rôle et la signification des IgE au cours de certaines de ces affections restent peu clairs.

.En dehors des maladies atopiques, l'élévation du taux sérique d'IgE est classique au cours de certaines parasitoses, avec des chiffres qui peuvent atteindre 20 000 ng/ml dans de rares cas. Cette constatation est ancienne, puisque JOHANSSON, en 1968, (82) avait déjà mis en évidence un taux sérique moyen d'IgE de 4 400 ng/ml chez des enfants éthiopiens ayant une parasitose vérifiée à *ascaris lumbricoïdes*, très différent du taux sérique moyen (160 ng/ml) d'enfants suédois du même âge, et ceci évidemment en dehors de tout facteur allergique.

Les IgE ne semblent pas intervenir dans la réponse immunitaire aux protozooses ; elles sont au contraire augmentées dans toutes les helminthiases, plus en ce qui concerne les nématodes que les plathelminthes.

En somme, les modifications du taux sérique des IgE en clinique humaine (en dehors du myélome) se font surtout dans le sens d'une augmentation, qui est classique dans tous les états d'hypersensibilité immédiate, et dans certaines parasitoses.

Les cas de déficience en IgE sont rarement isolés. Leur signification n'est pas claire, puisqu'ils peuvent s'observer chez des sujets sains.

.../...

Mais l'augmentation du taux sérique des IgE semble trouver son expression maxima au cours des myélomes à IgE, dans lesquels une prolifération maligne de plasmocytes assure une intense production et une accumulation sérique de protéine monoclonale.

C'est d'ailleurs à partir d'un myélome que JOHANSSON et BENNICH ont pu décrire une protéine nouvelle, ayant les mêmes caractéristiques que celles des réagines étudiées par ISHIZAKA, et qui s'est avérée correspondre à une nouvelle classe d'immunoglobuline.

.../...

2 è m e P A R T I E

LE MYELOME à IgE

I) Observations :

A) Observation personnelle : (20 - 32)

a) Résumé de l'observation :

1°) Etape initiale :

Madame GU... Marie Louise, âgée de 64 ans, est adressée dans le service de Rhumatologie de l'Hôpital des Charpennes, le 27 octobre 1976, pour bilan et traitement d'une maladie de Kahler, dont le diagnostic vient d'être porté.

L'interrogatoire ne relève dans les antécédents qu'un zona intercostal droit en 1968, ayant justifié une radiothérapie à doses anti-inflammatoires (750 rads), et un long passé de lombalgies banales. En août 1974, des clichés radiographiques lombopelviens sont réalisés en raison d'un lumbago aigu nettement post-traumatique : bien qu'il existe une hyperclarté vertébrale, (sans anomalie morphologique), ils sont considérés comme normaux, et aucune investigation supplémentaire n'est réalisée. D'ailleurs tout rentre dans l'ordre en quelques semaines.

Mais, en juillet 1976, des douleurs vertébrales et costales réapparaissent, et deviennent assez vite intenses, mal calmées par le repos. Elles s'accompagnent d'une baisse de l'état général, avec anorexie et amaigrissement de 3 kg. Les examens complémentaires réalisés quelques jours avant l'hospitalisation (radiographies osseuses, vitesse de sédimentation globulaire, électrophorèse des protéines sériques) font porter le diagnostic de myélome multiple.

A l'entrée dans le service, on se trouve en présence d'une malade dont l'état général paraît encore assez bon, malgré l'importance des douleurs. L'examen clinique est normal, si on exclut le réveil des douleurs à la pression du gril costal ; en particulier il n'existe ni hépatosplénomégalie, ni adénopathie.

Les radiographies osseuses (photos n°1 a-b-c-d, en annexe) mettent en évidence une ostéose décalcifiante pelvirachidienne avec plusieurs tassements vertébraux (D8 - D9 et D12) et ostéolyse de l'arc postérieur de L4, ainsi qu'une ostéose géodique frappant le crâne, les clavicules, les côtes dans leur ensemble et tous les os longs des membres ; seul le squelette des mains et des pieds est respecté.

.../...

Le bilan biologique standard apporte les données suivantes : vitesse de sédimentation globulaire : 130 mm/heure. Numération formule sanguine : GR = 3 470 000 - Hb = 10,5 g/100ml. Hématocrite = 32 %. GB : 7 500 - PN : 70 - M : 8 - L : 22 - (pas de plasmocyte circulant) - plaquettes : 75 000/mm³. Cuti réaction et sérologie syphilitique négatives. Ni glycosurie, ni albuminurie. Ionogramme sanguin normal, avec urée à 0,49 g/l. Créatininémie 11,5 mg/l. Glycémie 0,92 g/l. Prothrombine 91 %. Transaminases SGOT 17 UI, SGPT 37 UI. Bilirubinémie libre 8 mg/l, totale 8 mg/l. Calcémie 109 mg/l. Phosphorémie 39 mg/l. Phosphatases alcalines : 3,1 unités Bodansky. 5' nucléotidase : 1 U.I. Calciurie : 475 mg/24 heures (moyenne de 3 jours). Phosphaturie sur 3 jours : 351 mg par 24 heures. Hydroxyprolinurie sur 3 jours : 32,8 mg/24 h. Groupage érythrocytaire: A1 rhésus positif avec pour les systèmes

Rhésus : Cc Dée (C + c + D + E - e +)

MN : : MM (M +, N-)

Ss : Ss (S+, s+)

P : P1 (P +)

Kell : kk (K-, k+)

Duffy : Fy (a-, b+)

Kidd : : Jk (a+, b-)

Le groupage HLA donne les résultats suivants : Locus A : 1/29.
Locus B : 8/W21.

Le myélogramme (Pr. P. Coeur) montre "une moelle très riche, envahie à plus de 90 % par des éléments plasmocytaires très malins. Ces éléments sont très anisocytaires, beaucoup sont multinucléés (jusqu'à 7 ou 8 noyaux) ; leur noyau a une chromatine très mal mottée, sans nucléole visible la plupart du temps. Le cytoplasme est bleu pâle, sans archoplasme bien dessiné. Le rapport nucléocytoplasmique est augmenté et le noyau est souvent central". (Photo n° 2 en annexe).

L'apposition de biopsie médullaire (Dr O. GENTILHOMME) montre un "sang médullaire assez riche, avec des populations hématopoïétiques correctes et une infiltration plasmocytaire dystrophique hétérogène de répartition variable mais non massive (10 à 30 %) avec, dans certains éléments, des images acidophiles, granulaires, irrégulières ou parfois en petites flâques plus ou moins arrondies" (photo n°3 en annexe). L'étude de l'immunofluorescence cytoplasmique témoigne que "la population proliférative est marquée nettement avec des immun-sérums anti-immunoglobuline E et anti-chaînes légères Kappa. Dans les éléments fluorescents, les images "d'inclusions" signalées en microscopie optique se retrouvent en négatif ; quelques très rares éléments persistent, sécrétieurs des autres classes d'immunoglobulines". (Photos n° 4 a et b en annexe).

Au microscope électronique (Pr. Agr. P.A. BRYON), les caractères ultrastructuraux les plus nets sont représentés par l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, le polymorphisme des structures ergastoplasmiques, le réticulum apparaissant tantôt inexistant, tantôt développé, tantôt très dilaté avec accumulation du produit de sécrétion, enfin la présence de grains de sécrétion polymorphes, tantôt très petits, tantôt plus volumineux et à tendance polyédrique,

.../...

comme l'indique sur la photographie un triangle noir (photo n°5 - annexe).

Dans le sang périphérique, l'étude des sous-populations lymphocytaires par cytotoxicité avec des antisérums anti T et B d'une part, et l'étude des rosettes E-hématies de mouton d'autre part, ne montrent pas d'anomalie, le nombre des lymphocytes B et T étant en proportion normale. Par ailleurs, l'étude en immunofluorescence des immunoglobulines de membrane ne met pas en évidence d'anomalie de la sous-population B.-lymphocytaire, et en particulier pas de clone porteur d'IgE de surface.

En ce qui concerne les données électrophorétiques et immunochimiques, l'examen électrophorétique standard du sérum révèle une image monoclonale en position bêta, représentant 42 % des protéines totales (protidémie 81 g/l). Les gammaglobulines sont abaissées (photo n°6 - annexe). L'examen immunoélectrophorétique montre la présence d'un arc anormal, difficile à distinguer de celui de la transferrine, mais un peu plus proche du réservoir d'anticorps (photo n°6 - annexe).

L'utilisation d'immuns-sérums spécifiques permet alors de constater que le constituant anormal est de classe IgE et de type Kappa, ces données confirmant celles tirées de l'examen en immunofluorescence de la moelle. (photo n°7 - annexe).

Le taux du constituant monoclonal IgE est de 2417 mg/100 ml ; les immunoglobulines appartenant aux autres classes sont très diminuées : IgG = 396 mg/100 ml. IgA = 10 mg/100 ml. IgM = 25 mg/100 ml. Il n'y a pas de cryoglobuline.

L'urine ne contient pas de protéine de BENCE JONES, mais seulement des traces minimales du constituant IgE sérique.

Le composant monoclonal est également retrouvé dans la salive, au taux de 0,28 mg/100 ml, l'IgA étant présente au taux de 5,6 mg/100 ml, l'IgG à l'état de trace et l'IgM absente.

L'étude structurale de la protéine myélomateuse mise en route dès cette époque est toujours en cours dans le Laboratoire du Professeur R. CREYSSEL (Hôpital Edouard Herriot - Lyon). Dès maintenant, un certain nombre de résultats sont disponibles :

- Le poids moléculaire de l'IgE isolée et purifiée est de 202 000, la chaîne lourde ϵ pesant 72 000 daltons et la chaîne légère Kappa 29 000 daltons.

- Les essais de clivage enzymatique ont montré la grande sensibilité de la molécule à l'hydrolyse papainique.

- Sur le plan structural et antigénique, la molécule a été comparée avec plusieurs des immunoglobulines monoclonales provenant des patients ayant fait l'objet de publications antérieures.

.../...

En particulier, la photo n°8 (annexe) montre une étude par immuno-diffusion réalisée par le Docteur S. KOCHWA. (Mount Sinai School of Medicine - New York) qui établit l'identité de notre IgE (GU) et de l'IgE (P.S.) ((ou IgE (SH))) qui est la deuxième IgE monoclonale décrite (109).

L'éperon formé par les lignes de précipitation prouve seulement que la protéine (SH) possède des déterminants antigéniques idiotypiques que ne possède pas la protéine (GU), l'antisérum placé dans le puits central étant un anti IgE (SH).

- Une activité anticorps éventuelle de l'IgE monoclonale a été recherchée (Docteur R. TRAN. Laboratoire de parasitologie et pathologie exotique. Domaine universitaire Rockefeller - Lyon) mais s'est avérée strictement négative vis-à-vis de tous les antigènes testés : *aspergillus fumigatus*, *aspergillus flavus*, *aspergillus nidulans*, *aspergillus niger*, *candida albicans* A, déjections de poulet, de pigeon, de perruche, de tourterelle, *micropolyspora faeni*, moisissures variées (*penicillium*, *alternaria*, *trichothecium*, *fusarium*) et poussières de maison.

Sur le plan thérapeutique enfin, la malade reçoit au cours de ce premier séjour une cure de melphalan à la dose de 1 mg/kg répartie sur 5 jours selon la technique d'ALEXANIAN et associée à 120 mg/jour de méthylprednisolone. Le résultat immédiat est très satisfaisant, marqué en quelques semaines par la disparition des douleurs, la correction de l'anémie (sans transfusion associée) et le retour à la normale de la calcémie et de la calciurie.

2°) Etapes suivantes :

- La malade est hospitalisée à nouveau en janvier 1977 pour une nouvelle cure de melphalan effectuée aux mêmes doses et suivant les mêmes modalités qu'antérieurement. Malgré l'utilisation correcte d'un corset de SWAIM, de nouveaux tassements vertébraux sont apparus sur les radiographies, mais l'état de la patiente est bon, tant sur le plan général (reprise de poids de 5 Kg) que sur le plan fonctionnel où la symptomatologie se réduit à quelques lombalgies modérées.

Le bilan biologique est satisfaisant : vitesse de sédimentation globulaire à 54 mm/heure. Numération formule sanguine : GR : 4 640 000 - Hb = 14,4 g/100 ml - Hématocrite = 44 % - GB 4 600 - (PN : 23) - plaquettes 135 000/mm³. Urée sanguine 0,29 g/l. Créatininémie 6 mg/l. Calcémie 97 mg/l. Phosphatases alcalines 4,6 U.B. Persistance d'un pic β à l'électrophorèse (protidémie 78 g/l). Diminution importante du taux sérique du composant monoclonal (860 mg/100 ml), mais le taux des immunoglobulines résiduelles reste très abaissé. La plasmocytose médullaire conserve des caractères de malignité mais est inférieure à 3 %.

.../...

- Une troisième hospitalisation est effectuée en février 77 pour une nouvelle cure de melphalan. L'état général est bon, avec nouvelle prise de poids de 3 kg. Il ne persiste que des lombalgies très intermittentes. Pas de modification radiologique. Les données biologiques se sont encore améliorées : vitesse de sédimentation globulaire 11 mm/heure. Numération formule sanguine : GR 4 530 000. Hb = 14,1 g/100 ml. Hématocrite 44 %. GB 5 200 (PN 35). Plaquettes 145 000. Urée sanguine 0,34 g/l. Créatininémie 7,5 mg/l. Calcémie 98 mg/l. Phosphatases alcalines 5,2 U.B. Le pic électrophorétique β est encore présent, mais est beaucoup moins marqué (protidémie 62 g/l). Le taux sérique d'IgE a encore régressé (160 mg/100 ml), mais celui des immunoglobulines résiduelles demeure sensiblement inchangé, c'est-à-dire bas. Le myélogramme montre une moëlle riche, renfermant moins de 5 % de plasmocytes.

- Malgré ce bilan satisfaisant, quelques jours après avoir quitté le service, la malade est revue pour des lombalgies assez intenses, correspondant radiologiquement à l'aggravation de la lyse de L4, mais rapidement soulagées par la cobaltothérapie : 3 900 rads en un champ lombosacré, répartis sur 13 séances.

- La quatrième hospitalisation a lieu en avril 1977, et comprend une quatrième cure de melphalan, toujours suivant le même protocole.

La malade ne présente aucun signe fonctionnel et son état général est bon. Les résultats des examens biologiques restent satisfaisants : vitesse de sédimentation globulaire : 12 mm/h. Numération-formule sanguine : GR 4 380 000 - Hb = 11,6 g/100ml. Hématocrite 43 %. GB 4 000 (PN 63) - plaquettes 150 000. Urée sanguine : 0,21 g/l. Calcémie : 92 mg/l. Phosphatases alcalines 6,5 U.B. Aspect inchangé de l'électrophorèse des protéines sériques (protidémie 58 g/l). Le taux sérique d'IgE marque une légère réascension (320 mg/100 ml). Le myélogramme peut être considéré comme normal (moins de 2 % de plasmocytes, d'aspect normal).

C'est lors de ce séjour hospitalier que l'étude métabolique de l'IgE a pu être réalisée par le Docteur Y. LASNE (Laboratoire Central de Biochimie B - Professeur R. CREYSSEL - Hôpital Edouard Herriot - Lyon), au moyen d'une IgE autologue marquée à l'iode 131. Les principaux résultats sont les suivants :

- Volume de dilution : 1,843 litre
- Demi-vie déterminée par méthode plasmatique : 6,25 jours, ce chiffre étant assez superposable à celui trouvé par comptage corporel par A. GUEY (Pavillon P - Hôpital Edouard Herriot - Lyon), qui est de 142 heures, soit 5,9 jours.
- Taux de catabolisme (FCR, ou "fractional catabolic rate") = 11 % du pool circulant par jour.
- Pool circulant plasmatique : 5,89 grammes.(0,1g/kg).
- Répartition à l'équilibre : 18 % plasmatiques, 82 % extravasculaires.

.../...

- Dosage sérique : 3,2 mg/ml.

Ces résultats seront commentés ultérieurement.

- D'autres séjours hospitaliers ont lieu, à raison d'un toutes les six semaines, pour la réalisation chaque fois d'une cure de melphalan, selon le protocole déjà décrit. Les résultats biologiques des examens réalisés seront trouvés dans le tableau récapitulatif n°6 (annexe). Aucun fait nouveau ne se produit, sur le plan clinique jusqu'au 9 septembre 1977, date à laquelle, en tombant de sa hauteur au cours d'une promenade, la malade se fracture le col du fémur gauche. La photo n°9 (annexe) montre qu'il s'agit d'une fracture comminutive, à trois fragments.

Un enclouage centromédullaire à foyer fermé (par clous d'ENDER) est réalisé le 12 septembre 1977, ce qui va permettre pendant le mois d'octobre 1977 la réalisation d'une rééducation avec reprise précoce de la marche, et la mise en oeuvre d'une huitième cure de melphalan. A cette époque, le bilan biologique est très satisfaisant, avec les résultats suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 23 mm/heure - Numération-formule sanguine : GR 3 650 000 - Hb : 12,1 g/100 ml³. Hématocrite 36,5 % - GB 6 400 (64 PN) - Plaquettes 100 000/mm³. Urée sanguine 0,25 g/l. Créatininémie 7 mg/l - Calcémie : 87 mg/l. Absence de pic monoclonal à l'électrophorèse standard des protéines sériques, qui ne montre qu'une hypo-gammaglobulinémie (protidémie 52 g/l). Le taux sérique d'IgE est encore plus bas qu'en septembre (40 mg/100 ml), le taux des immunoglobulines résiduelles étant pour les IgG, les IgA et les IgM respectivement de 426, 67 et 108 mg/100 ml. Il n'y a eu ni myélogramme, ni biopsie de moelle lors de ce séjour hospitalier.

- Une neuvième cure de melphalan est réalisée en décembre 1977. Elle est réalisée sans méthylprednisolone, ce qui confirme que les flushs observés lors de la précédente cure et encore provoqués cette fois, sont sous la dépendance probable du melphalan. A cette époque, la malade va aussi bien que possible ; la marche est redevenue normale avec l'aide d'une canne canadienne, et même, à la fin de ce nouveau séjour, sans canne. Le bilan biologique donne les résultats suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 12 mm/heure - Numération formule sanguine : GR 3 900 000 - Hb = 13,5 g/100 ml³. Hématocrite 39 % - GB 3 900 (PN 42) - Plaquettes 140 000/mm³. Urée sanguine 0,18 g/l. Créatininémie 10 mg/l - Calcémie 94 mg/l - Phosphatases alcalines : 1,9 U.B. Aucun aspect monoclonal évident à l'électrophorèse standard des protéines sériques (protidémie : 64 g/l). Le dosage pondéral des immunoglobulines sériques donne pour 1'IgE : 43,3 mg/100 ml, pour 1'IgG : 617 mg/100 ml, pour 1'IgA : 67 mg/100 ml et pour 1'IgM : 114 mg/100 ml.

Une biopsie médullaire réalisée le 15 décembre 1977 en iliaque montre (Pr.Agrégé P.A. BRYON) une "moelle très riche, nettement hypercellulaire, hyperplasique, pouvant correspondre à une réaction post-chimiothérapique, avec rares cellules suspectes dispersées, mais sans signe histologique net de myélome évolutif".

.../...

- L'état clinique et le bilan biologique, en janvier 1978, restent parfaitement stationnaires (cf. tableau n°6 et figure n°7 - annexe), à tel point que la décision est prise d'espacer les cures de chimiothérapie.

L'impression favorable se maintient encore en mai 1978, encore que le myélogramme alors pratiqué montre (Professeur P. COEUR) "une moëlle de richesse correcte avec, suivant les champs, 5 à 10 % de plasmocytesspathologiques : éléments très anisocytaires, de taille dans l'ensemble plutôt grande, parfois disposés en îlots, avec un noyau assez volumineux, nucléolé, dont la chromatine est finement ouvragée (il y a parfois des éléments binucléés) ; le cytoplasme comporte un archoplasme plus ou moins bien dessiné et il est finement grumeleux". A ce moment-là, la malade ne reçoit aucune chimiothérapie.

- La onzième cure de melphalan est programmée en août 78, mais la malade est hospitalisée le 10 juillet 1978 en raison de violentes douleurs thoraciques gauches. Elle n'a présenté aucun symptôme jusqu'à la fin du mois de juin, date à laquelle, de façon à peu près concomitante, elle présente un épisode diarrhéique, un syndrome infectieux avec température à 39°C et frissons pendant 3 jours, et des douleurs hémithoraciques gauches, sans irradiation particulière, apparues sans facteur traumatique causal. Aucun bilan n'est alors entrepris ; la malade reçoit diphénoxylate et gentamycine pendant 8 jours, avec disparition de la diarrhée et obtention immédiate de l'apyrexie. Les douleurs persistant, elle est à nouveau hospitalisée. Les clichés du gril costal montrent facilement l'origine des douleurs, sous la forme d'une lyse de l'arc moyen de la 5e côte gauche, responsable d'une soufflure de l'os (non palpable) sans rupture des corticales, ni fracture pathologique à ce niveau (photo n°10- annexe).

L'état général de la patiente est encore relativement conservé, malgré un amaigrissement de 3 kg - en 2 mois, mais les premiers examens biologiques réalisés confirment la rechute de la maladie : vitesse de sédimentation globulaire : 170 mm/heure. Numération-formule sanguine : GR 2 930 000 - Hb : 9,1 g/100ml - GB 10 000 avec la formule suivante : 27 neutrophiles, 10 métamyélocytes, 2 myélocytes, 61 lymphocytes - Plaquettes : 190 000 - Urée sanguine : 0,35 g/l. Créatininémie : 18,5 mg/l - Uricémie : 79 mg/l - Calcémie : 88 mg/l. Phosphatases alcalines : 2,1 U.B. L'électrophorèse des protéines sériques montre à nouveau un pic migrant en position bêta, d'importance équivalente à celui de novembre 1976. Le dosage pondéral des immunoglobulines sériques confirme l'importance de la rechute biologique, en donnant les résultats suivants : IgE : 1 600 mg/100 ml - IgG : 284 mg/100 ml - IgA : 39 mg/100 ml - IgM : 83 mg/100 ml. Le myélogramme, réalisé en crête iliaque, montre (Professeur P. COEUR) "une moëlle très riche, dans laquelle 90 % des éléments rencontrés appartiennent sous une forme ou sous une autre à des plasmocytes ; ces éléments sont anormaux, mais bien individualisés, de forme arrondie, de taille assez grande, avec un noyau rond un peu excentré à la chromatine très mal mottée, parfois nucléolé, avec un cytoplasme

.../...

nuageux laissant entrevoir un archoplasme cependant, et de coloration très faiblement basophile ; il existe aussi d'innombrables noyaux nus, parfois englobés dans une gangue cytoplasmique, donnant un aspect plasmodial".

La thérapeutique a comporté une transfusion de 4 poches de concentré globulaire, une plasmaphérèse et la reprise du melphalan (1 mg/kg).

La malade quitte le service le 3 août 1978, mais elle doit être hospitalisée à nouveau le 19 août 1978, en raison de lombalgies de caractère mécanique, mais intenses et invalidantes, et de la persistance des douleurs thoraciques. L'examen clinique note l'existence d'une tuméfaction costale palpable, qui correspond radiologiquement à l'accentuation du processus lytique affectant la 5e côte gauche (photo n°11 - annexe). Sur le plan biologique, les premiers résultats sont les suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 140 mm/heure - Numération-formule sanguine : G.R. : 2 830 000 - Hb : 9,1 g/100 ml - GB : 12 400 (53 neutrophiles) ; plaquettes : 100 000 par mm³, Urée sanguine : 0,38 g/l. Créatininémie 11,5 mg/l - Uricémie : 78 mg/l - Protidémie : 85 g/l, avec un pic électrophorétique (en position bêta) représentant 36,3 g/l. Protéinurie nulle.

L'impression générale est celle d'un échappement thérapeutique et le changement du protocole chimiothérapique est envisagé.

- *Au total, femme de 64 ans présentant un myélome à IgE kappa, dont la symptomatologie est tout à fait similaire à celle d'une maladie de Kahler classique, avec lésions ostéolytiques diffuses au premier plan. Pas de leucémie à plasmocytes, ni protéinurie de BENCE-JONES. Le taux initial du composant monoclonal est de 2 417 mg/100 ml.*

L'immunoglobuline E a fait l'objet d'une étude métabolique précise.

La thérapeutique (cures discontinues de Melphalan) a rapidement permis la normalisation du tracé électrophorétique, avec effondrement du taux sérique du composant monoclonal, et la disparition de l'envahissement plasmocytaire médullaire. Mais une rechute est survenue 20 mois après que le diagnostic ait été porté, et 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

b) Matériel et méthodes :

Les méthodes utilisées dans la réalisation des différents examens de laboratoire énumérés ci-dessus sont les méthodes habituellement retrouvées dans la littérature, en ce qui concerne l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sanguine et urinaire.

- L'immun sérum anti IgE kappa a été fourni par Behringwerke A.G.

- Le taux du constituant monoclonal a été évalué par technique radioimmunologique, après dilution du sérum.

- Nous détaillerons davantage les méthodes d'isolement et de purification de l'IgE monoclonale GU..., qui ont toutes utilisé comme matériel de départ le sérum de la malade.

* La première étape est la précipitation par le sulfate d'ammonium 1,8 M (concentration finale) de l'ensemble des immunoglobulines. Le surnageant est jeté, puis le précipité est redissous et dialysé dans un tampon Tris Hcl 0,05 M à pH 8,5.

* On réalise ensuite une chromatographie d'échange d'ions sur un support DEAE Sephadex A 50. Cette chromatographie se fait à pH constant, mais à forces ioniques croissantes, en ajoutant du chlorure de sodium (NaCl) à concentrations croissantes, ce qui permet ainsi d'éluer, c'est-à-dire de décrocher sélectivement différentes protéines, en fonction de leur point isoélectrique.

Les colonnes de chromatographie employées sont des colonnes Pharmacia K (50/60), c'est-à-dire d'un diamètre de 50 mm et d'une hauteur de 60 cm.

Par cette méthode, dans le cas de notre malade, cinq fractions différentes ont pu être séparées. Les contrôles indispensables à la fin de chaque étape de fractionnement, sont faits par immunoélectrophorèse contre un antiserum total et un anti gamma E.

Les cinq fractions obtenues au terme de cette chromatographie d'échange d'ions peuvent être schématisées de façon très simple, comme suit :

Fractions : I		II	III	IV	V
Constituants retrouvés	) gamma G ++	gamma G	gamma G	gamma G +	très alpha 2 M conta- minée
	(gamma E -	gamma E +	gamma	alpha 2 M	
	)		E + +	gamma	
	(			E + +	

.../...

Les fractions I et V sont donc éliminées, la première parce qu'elle ne contient pas d'IgE, la dernière parce qu'elle est trop contaminée.

* L'étape suivante correspond à un gel-filtration par passage de chacune des trois fractions restantes sur colonnes Séphadex G 200 (25/45). Le principe de cette gel-filtration est la séparation des protéines en fonction de leur taille et de leur poids moléculaire ; le tampon sert seulement d'entraîneur aux protéines.

Cette méthode va donc permettre de séparer IgE et IgG, puisque l'on sait que l'IgE a un poids moléculaire supérieur à celui de l'IgG (200 000 contre 150 000). En fait, ce but théorique n'est pas parfaitement atteint, car il persiste, au terme de cette étape, des traces d'IgG contaminant l'IgE.

Les contrôles sont faits par immunoélectrophorèse, électrophorèse en gel d'acrylamide à 5 % et électrophorèse sur cellogel R S.

* Une étape complémentaire est donc encore nécessaire pour éliminer les traces d'IgG qui persistent, et, pour cela, on réalise une chromatographie d'affinité, sur une "protein-A-sepharose", gel fabriqué par Pharmacia (Uppsala-Suède), qui possède en effet une affinité particulière pour toutes les sous-classes d'IgG, sauf, peut-être, la sous-classe gammaG₃ (qui est normalement présente en faible quantité dans le sérum). Les traces d'IgG contaminant la préparation sont ainsi en très grande partie retenues, et une préparation d'IgE pure a été obtenue, au terme de ces différentes étapes, comme l'ont montré les contrôles effectués par immunoélectrophorèse contre un antisérum total.

- Les études structurales et métaboliques ont été réalisées à partir de l'IgE ainsi purifiée. Le poids moléculaire a été déterminé par ultracentrifugation.

.../...

B) Observations de la littérature :

Observation n°1 : JOHANSSON et BENNICH - 1967 (79)

Agriculteur de 50 ans (N.D.) en bonne santé jusqu'en 1964, date à laquelle un examen systématique permet de découvrir une protéinurie, pour laquelle on lui conseille de prendre un avis médical, ce qu'il ne fait pas.

En juillet 1965, il est hospitalisé en raison de douleurs thoraciques et lombaires survenues à la suite d'une chute. L'examen clinique et le bilan radiologique osseux (crâne, bassin, rachis) sont normaux. Les examens biologiques donnent les résultats suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 132 mm à la première heure - Numération-formule sanguine + Hémoglobine : 10,2 g/100 ml - GB : 16 000/mm³, dont 61 % de plasmoblastes - Créatininémie : 11 mg/l. Présence d'une protéinurie de BENCE-JONES. A l'électrophorèse sur papier des protéines sériques, présence d'un constituant monoclonal, représentant 45 g/l, migrant en position gamma rapide (protidémie : 95 g/l). Le myélogramme met en évidence de nombreux plasmocytes immatures, identiques à ceux du sang périphérique.

Le diagnostic de myélome multiple avec leucémie à plasmocytes est alors porté, mais, comme la nature précise du composant monoclonal n'apparaît pas claire, le malade sort sans thérapeutique spécifique.

Il est à nouveau hospitalisé deux mois plus tard, en raison d'une douleur dorsale apparue après un effort de soulèvement. Les données biologiques sanguines sont strictement superposables aux précédentes. Une biopsie hépatique objective une infiltration plasmocytaire interstitielle massive, alors que les hépatocytes paraissent normaux.

Immédiatement après cet examen, l'état du patient s'aggrave ; la leucocytose atteint 27 000 par mm³, dont 81 % de plasmocytes, la créatininémie passe de 35 à 60 mg/l, et la calcémie s'élève à 132 mg/l.

Une cure de 2 semaines de cyclophosphamide (3,1 g en tout) amène une amélioration de la symptomatologie douloureuse, une diminution du nombre des globules blancs, avec quasi-totale disparition des plasmocytes périphériques. La créatininémie chute à 13 mg/l et la calcémie redevient normale.

Le malade rentre chez lui début octobre 1965. L'évolution ultérieure de sa maladie peut être suivie sur une courbe due à l'obligeance du Docteur JOHANSSON (Figure n°8 - annexe). Des rechutes se sont produites en juin 1966 et en avril 1967, traduites par la réapparition des douleurs dorsales, l'augmentation de la leucocytose et celle (concomitante) de la plasmocytose périphérique.

.../...

Chaque fois, les cures discontinues de cyclophosphamide (1,8 g, puis 2,3 g) ont permis d'obtenir une rémission. A la suite de la rechute du mois d'avril 1967, il est décidé de laisser le malade sous un traitement continu de cyclophosphamide : les douleurs diminuent progressivement, la vitesse de sédimentation globulaire atteint son taux le plus bas en mars 1968 (19 mm/heure), et le taux d'hémoglobine augmente jusqu'à 14 g/100 ml. Début juin 1968, le malade abandonne le corset qu'il portait sans interruption depuis 1965. Malgré tout, le myélogramme montre encore un envahissement plasmocytaire à plus de 50 %.

Une nouvelle rechute se produit brutalement fin juin 1968 : le malade devient asthénique, anorexique, nauséux, il est subfébrile et ses douleurs dorsales réapparaissent. Lors de son hospitalisation, le 15 juillet 1968, on remarque sa pâleur et la présence de nombreuses pétéchies cutanéomuqueuses. Les examens biologiques donnent les résultats suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 109 mm/heure - Numération-formule sanguine : Hémoglobine : 9,3 g/100 ml - GB : 22 700/mm³, dont 80 % de plasmocytes et plasmoblastes - plaquettes : 24 000/mm³. Créatininémie : 27 mg/l - Calcémie : 144, puis 162 mg/l - Protidémie : 97 g/l.

Le myélogramme ne contient pratiquement que des plasmocytes et des plasmoblastes.

Un traitement, comportant 60 mg de prednisolone et 150 mg de 6-mercaptopurine, est immédiatement institué. Mais cela n'empêche pas l'augmentation majeure du nombre des globules blancs jusqu'à 151 000/mm³, dont 96 % de plasmocytes et plasmoblastes, et la dégradation rapide de l'état du malade, qui décède le 26 juillet 1968.

L'autopsie met en évidence l'infiltration plasmocytaire de l'ensemble du squelette, mais aussi du foie, de la rate et des reins.

En ce qui concerne le constituant monoclonal, la caractérisation précise, l'étude structurale et métabolique ont été réalisées a posteriori pour des raisons déjà signalées.

Quoi qu'il en soit, les auteurs ont évalué le taux sérique initial des immunoglobulines comme suit : IgE : 3 800 mg/100 ml - IgG : 390 mg/100 ml - IgA : 12 mg/100 ml - IgM : moins de 1 mg/100 ml - IgD : moins de 1 mg/100 ml.

Cette IgE est de type lambda, et, tout au long de l'évolution de la maladie, les urines contiendront une quantité importante de protéine de BENCE-JONES de type Lambda.

Les dosages dans la salive donnent les résultats suivants (exprimés en mg/100 ml) : IgE : 31 - IgG : 4, IgA : 2, IgD : inférieur à 1, IgM : inférieur à 1.

.../...

Cette protéine a été isolée et purifiée, et la publication de 1967 apporte quelques renseignements sur la molécule : poids moléculaire de 196 000. Constante de sédimentation de 8,2 svedbergs. Constituant glucidique représentant 10,7 % de l'ensemble de la molécule.

Une publication ultérieure (16) a apporté des renseignements complémentaires importants sur la structure de cette immunoglobuline monoclonale, puisque la séquence complète des chaînes lourdes et partielle des chaînes légères est donnée, ainsi que la composition exacte des six chaînes oligosaccharidiques présentes dans la molécule : la chaîne epsilon comporte 547 acides aminés et appartient au sous-groupe VHI ; les 55 premiers acides aminés de la chaîne lambda permettent de préciser son appartenance au sous-groupe V λ II.

Enfin, un essai de sensibilisation cutanée passive a été réalisé chez le patient ND en utilisant un sérum contenant des "réagines" aux squames de cheval (84). Cet essai a eu lieu en mars 1968, alors que le malade recevait une dose quotidienne de 100 mg de cyclophosphamide. Aucune réaction cutanée n'a pu être obtenue, même en utilisant du sérum non dilué et une solution concentrée (10 mg/ml) d'allergène. A titre de contrôle, les mêmes tests ont été réalisés (avec succès) chez deux malades non atopiques, porteurs d'un myélome à IgG, l'un sans traitement, l'autre recevant du cyclophosphamide.

- Au total, homme de 50 ans présentant un myélome et une leucémie à plasmocytes. Absence de lésion osseuse radiologiquement visible. Le composant monoclonal correspond à une nouvelle classe d'immunoglobulines humaines, appelée provisoirement IgND, dont la comparaison avec la gamma E globuline d'ISHIZAKA va permettre de définir l'IgE. Existence d'une protéinurie de BENCE-JONES de type Lambda. Réponse thérapeutique significative obtenue par le cyclophosphamide (administré en cures discontinues), tant initialement que lors des rechutes. La durée de la survie est de 3 ans.

Le composant monoclonal dont le taux sérique initial est de 3 800 mg/100 ml, a fait l'objet d'une étude structurale poussée.

.../...

Observation n°2 : OGAWA - 1969 (109)

Homme de 60 ans (P.S., quelquefois désigné, dans d'autres travaux Sha. ou Sh.)., sans aucun antécédent d'ordre allergique, ni autre passé pathologique, jusqu'en mai 1968, date à laquelle il présente une infection bronchique et un angor, avec asthénie et dyspnée modérée. Deux mois plus tard, il remarque une baisse d'acuité visuelle. Son médecin, alors consulté, décèle une anémie sévère et une protéinurie. A l'occasion d'une transfusion sanguine réalisée à ce moment-là, on constate que le caillot est gélatineux, sans rétraction.

Le malade est alors hospitalisé au Mary Hitchcock Memorial Hospital (North Conway - New Hampshire - USA), le 23 septembre 1968.

A l'entrée dans le service, il est en assez bon état général apparent, apyrétique mais très pâle. Il présente une discrète hémorragie nasale. Son pouls est à 100. Sa tension artérielle est normale (120/80 mm Hg).

L'examen clinique montre l'existence d'une hépatomégalie à 2 travers de doigt, et d'une discrète splénomégalie. Il n'y a pas d'adénopathie périphérique palpable.

Il existe aussi un souffle systolique 3/6, maximum à l'apex, irradiant dans les vaisseaux du cou et dans l'aisselle gauche. L'examen du fond d'œil révèle la présence d'hémorragies rétinienne bilatérales.

Le bilan radiologique osseux est normal.

Sur le plan biologique, on obtient les données suivantes : vitesse de sédimentation globulaire : 167 mm/heure. Numération-formule sanguine : Hémoglobine : 4 g/100 ml - Hématocrite : 12 % - GB : 9 500/mm³, avec 65 % de plasmocytes et plasmoblastes circulants - plaquettes : 45 000/mm³.

Urée sanguine : 0,55 g/l - Créatininémie : 44 mg/l - Glycémie : 1,02 g/l - Uricémie : 160 mg/l - Calcémie : 96 mg/l - Phosphatases alcalines : 2,8 U.B. Le groupe sanguin est A rhésus +.

Présence d'une protéinurie de BENICE-JONES, avec discrète albuminurie.

Le myélogramme, fait en crête iliaque, montre un envahissement plasmocytaire à plus de 90 %.

L'électrophorèse plasmatique montre un pic monoclonal dans la région des gammaglobulines, représentant 75 g/l (protidémie : 125 g/l). La recherche de cryoglobuline est négative.

L'immunoélectrophorèse des protéines sériques montre que le composant monoclonal est une IgE Lambda, dont le taux pondéral s'élève à 7 500 mg/100 ml, le taux des autres immunoglobulines étant abaissé à 210 - 18 et 11 mg/100 ml respectivement pour les IgG, les IgA et les IgM.

.../...

L'étude en immunofluorescence de la moëlle osseuse et du sang périphérique témoigne que presque tous les plasmocytes et tous les plasmoblastes sont fluorescents avec un antisérum anti-IgE marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine.

Outre une cautérisation nasale, et une transfusion sanguine importante (2 000 cc de concentré globulaire), le traitement a comporté allopurinol (600 mg/jour), melphalan (1 mg/jour) de façon continue, et prednisone (50 mg/jour au départ, puis doses progressivement décroissantes). Par ailleurs, plusieurs plasmaphérèses, de 500 ml chacune, seront réalisées tout au long de l'évolution (18 au total en 7 mois). Ce traitement amène des résultats immédiats satisfaisants, tant sur le plan subjectif que sur le plan objectif, avec augmentation du nombre des plaquettes et du taux d'hémoglobine : disparition de la plasmocytose sanguine, diminution de la plasmocytose médullaire à 25 % et diminution du taux sérique d'IgE de 50 %. La rétraction du caillot est redevenue normale. Au bout de deux mois, les hémorragies rétinienne ont complètement disparu, et les crises d'angor ont cessé.

Une rechute survient pourtant au bout de cinq mois, marquée par la réapparition d'une thrombopénie, l'augmentation de la plasmocytose médullaire à 45 %, et l'augmentation du taux sérique de la paraprotéine ; de plus, la rétraction du caillot est à nouveau perturbée. Le melphalan est alors arrêté et remplacé par le cyclophosphamide (50 mg/jour) associé à la prednisone (50 mg/jour). Durant cet essai thérapeutique de 6 semaines, les plasmocytes réapparaissent dans le sang périphérique et une neutropénie se développe. A cause de sa toxicité hématologique et de son inefficacité, ce traitement est donc suspendu, et un essai de B.C.N.U. ((1 - 3 bis (2 - chloroéthyl) - 1 nitrosurée)), à la dose de 75 mg est effectué.

Ce changement de thérapeutique n'empêche pas le décès du patient, un an après que le diagnostic ait été porté.

L'autopsie révèle une infiltration plasmocytaire du foie, de la rate, des ganglions et de petites lésions lytiques au niveau des vertèbres.

En ce qui concerne l'étude structurale et métabolique de la protéine monoclonale, les seuls renseignements contenus dans la publication originale d'OGAWA (109), concernent l'identité en immunodiffusion de la protéine PS et de la protéine ND de JOHANSSON et BENNICH, sans même qu'il existe d'éperon anormal des lignes de précipitation, qui témoignerait de l'existence de déterminants antigéniques idiotypiques possédés par l'IgE (P.S.) et qui ne seraient pas partagés par l'IgE (N.D.), (cet éperon existe, nous l'avons vu, lors de la comparaison des IgE P.S. et G.U.).

.../...

Mais une étude métabolique précise de la protéine monoclonale (P.S.) a été publiée par WALDMANN en 1976 (156), le même travail ayant permis, comme nous l'avons déjà signalé dans la première partie de cette thèse (chapitre III: Métabolisme des IgE), de déterminer les principaux paramètres métaboliques concernant l'immunoglobuline E chez les sujets normaux. Nous ne reprendrons pas l'exposé des méthodes, essentiellement fondées sur l'utilisation de protéines radio-iodées, selon la technique de Mac FARLANE (34), et nous nous contenterons de donner les résultats obtenus pour la protéine P.S., à une époque où son taux sérique s'élevait à 4 200 mg/100 ml :

- Pool circulant total : 1,7 g/kg (poids du malade : 91 kg)
- Taux de synthèse : 270 mg/kg /jour
- Demi-vie : 5,1 jours
- Taux de catabolisme (FCR) = 16 % du pool intravasculaire par jour.

Certains résultats préliminaires avaient déjà été publiés en 1971 (110).

Enfin une étude de cinétique tumorale, concernant le myélome du patient P.S. a été réalisée et publiée par SALMON, Mac INTYRE et OGAWA (124).

Le taux de synthèse des plasmocytes est de 26 000 molécules immunoglobuliniques par minute et par plasmocyte ; ce taux de synthèse est identique à celui rencontré dans des myélomes à IgG.

Le nombre total de cellules plasmocytaires malignes, au moment de la détermination, c'est-à-dire au bout de 7 mois d'évolution, est évalué à $2,7 \cdot 10^{12}$. On peut en déduire, qu'au moment des premières manifestations cliniques, il y avait $3,6 \cdot 10^{12}$ cellules myélomateuses dans l'ensemble du corps.

- *Au total, :homme de 60 ans présentant un myélome et une leucémie à plasmocytes. Pas de lésion osseuse radiologiquement visible. Existence d'une protéinurie de BENCE JONES.*

Le composant monoclonal, dont le taux sérique est considérable (7 500 mg pour 100 ml), est une IgE lambda qui a été étudiée, sur le plan métabolique, de façon précise. Le traitement par le melphalan (administré de façon continue) donne des résultats immédiats significatifs, mais n'empêche pas la survenue d'une rechute 5 mois plus tard. Durée totale de la survie : 12 mois.

.../...

Observation n°3 : FISHKIN - 1972 (36) :

Femme de 65 ans (Hea), hospitalisée au St John's Hospital (Santa Monica - Californie) le 5 mars 1970, pour le bilan d'une anémie sévère (5 g d'hémoglobine pour 100 ml), découverte par le médecin traitant, à l'occasion d'une asthénie progressivement croissante avec dyspnée d'effort et tachycardie.

Dans les antécédents de cette malade, on relève une diathèse urique avec crises de goutte connue depuis 1953, une ovariectomie pour tumeur bénigne de l'ovaire (fibro-épithélioma de BRENNER) et surtout une colectomie segmentaire pour un adénocarcinome polypoïde de grade I, en 1966. A cette époque, l'hématocrite est de 37 %, il n'y a pas d'albuminurie, l'uricémie est de 86 mg/l.

A l'entrée dans le service, on est frappé par la pâleur impressionnante de la malade. L'examen clinique montre l'existence d'une hépatomégalie à 2 travers de doigt, d'une discrète splénomégalie et d'ecchymoses sur les bras et l'abdomen.

Les radiographies osseuses permettent de discuter la présence de petites images de déminéralisation sur les os du thorax et les os longs des membres, qui ne sont pas considérées comme significatives.

Sur le plan biologique, les résultats sont les suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 80 mm à la première heure, numération-formule sanguine : Hémoglobine : 5 g/100 ml. Hématocrite : 18 %. GB : 12 700/mm³, dont 75 % de polynucléaires neutrophiles, associés à des formes jeunes circulantes (3 % de myélocytes, 4 % de métamyélocytes), mais pas de plasmocyte périphérique. Plaquettes : 62 000/mm³.

Pas d'albuminurie.

Créatininémie : 12 mg/l - Uricémie : 119 mg/l - Calcémie : 95 mg/l - Phosphatases alcalines : 12 U.K.A. (unités King - Armstrong).

L'électrophorèse sérique montre un pic monoclonal migrant en position γ -moyenne, représentant 27 g/l, pour une protidémie de 84 g/l.

L'étude de la viscosité sérique et la mesure du volume plasmatique n'ont pas été réalisées.

Après trois tentatives infructueuses de myélogramme, réalisées en des endroits différents, une biopsie chirurgicale est faite au niveau de l'aile iliaque, et met en évidence, au sein de travées d'os spongieux discrètement

.../...

raréfiées et amincies, une infiltration massive de la moëlle osseuse par des plasmocytes, pour la plupart peu différenciés.

Sans plus attendre, une thérapeutique est mise en oeuvre : outre quatre poches de concentré globulaire (qui permettent de relever le taux d'hémoglobine à 11,5 g/100 ml), elle comporte l'administration de melphalan : 0,1 mg/kg/jour pendant 4 jours, puis 0,067 mg/kg/jour pendant 20 jours, sous couverture d'allopurinol.

La malade quitte l'hôpital le 14 mars.

Le 3 avril, le melphalan doit être arrêté, après une dose totale de 108 mg, en raison d'une leucopénie. Une semaine plus tard, la malade est réhospitalisée, en raison d'une asthénie importante, de pétéchies et d'ecchymoses généralisées, et d'une hémorragie gastrointestinale. Elle est pancytopénique : Hémoglobine : 5,5 g/100 ml - 3 GB : 700/mm³, dont 226 neutrophiles - plaquettes : 4 000/mm³. Les phosphatases alcalines ont augmenté (38 U.K.A.) ; les protéines sériques et les globulines ont diminué (69 et 31 g/l, respectivement). La malade reçoit 5 poches de concentré globulaire et 12 poches de concentré plaquettaire. Elle quitte le service le 20 avril, avec une numération-formule sanguine plus satisfaisante : Hémoglobine : 12 g/100 ml - 3 GB : 1 300/mm³ dont 600 neutrophiles - plaquettes : 89 000/mm³.

Le melphalan est à nouveau administré à partir du 6 mai, à la dose de 0,067 mg/kg/jour, pour une dose totale de 40 mg. La malade doit être encore hospitalisée le 20 mai, pour pancytopénie. Elle se plaint également de douleurs sourdes du bassin et de l'extrémité supérieure des fémurs. Radiologiquement, on découvre une diminution de densité de l'extrémité supérieure des fémurs, d'aspect pommelé, avec travées osseuses grossières, qui n'existait pas sur les clichés antérieurs. Les phosphatases alcalines atteignent 47 U.K.A. La malade reçoit cette fois 4 poches de concentré globulaire, puis quitte le service le 27 mai, avec un taux d'hémoglobine de 13 g/100 ml.

Du 5 au 20 juin, elle reçoit une dose totale de 1 100 mg de cyclophosphamide (1,66 mg/kg/jour, pendant 7 jours, puis 0,83 mg/kg/jour, pendant 8 jours). Ce traitement est suivi d'une diminution immédiate des douleurs osseuses.

Le 1er juillet, la malade est encore hospitalisée pour anémie. A l'examen clinique, l'hépatomégalie est toujours perceptible, mais la splénomégalie a disparu. Les nouveaux clichés radiographiques osseux montrent une sclérose pommelée du bassin et de l'extrémité supérieure des fémurs. Sur le plan biologique, les phosphatases alcalines sont à 55 unités K.A. Après 4 poches de concentré globulaire, l'hémoglobine est à 12,9 g/100 ml ; la malade quitte le service le 7 juillet.

.../...

Une nouvelle cure de cyclophosphamide (800 mg) est administrée du 17 au 29 juillet, à la dose de 1,66 mg/Kg/jour pendant 3 jours, puis 0,83 mg/kg/jour pendant 10 jours.

Une cinquième hospitalisation est nécessaire le 31 juillet, pour pancytopénie et douleurs intenses des membres inférieurs, nécessitant la prescription d'antalgiques majeurs. A l'examen clinique, on note l'existence d'un érythème et d'un oedème des pieds et des chevilles. Les radiographies osseuses révèlent maintenant une ostéosclérose atteignant pratiquement l'ensemble du squelette. La scintigraphie osseuse (au fluorure de sodium radioactif) ne montre qu'une hyperfixation localisée au niveau des genoux. Les examens biologiques donnent les résultats suivants : uricémie : 73 mg/l - phosphatases alcalines : 50 unités K.A., dont l'étude fractionnée prouve l'origine hépatique. L'électrophorèse des protéines sériques ne montre plus de paraprotéine.

Après transfusion de 5 poches de concentré globulaire, le jour de la sortie (le 14 août), le taux d'hémoglobine est de 14,1 g/100 ml - le nombre des plaquettes de 47 000 par mm³ et celui des globules blancs de 2 700 par mm³ (dont 65 % de polynucléaires neutrophiles).

Pendant plusieurs mois, la malade va assez bien, mais la réapparition de douleurs osseuses migratrices frappant les épaules, le thorax, le bassin, l'extrémité supérieure des fémurs, et surtout l'apparition de très violentes crampes des muscles des cuisses, justifient un nouveau séjour hospitalier le 16 décembre. Les radiographies osseuses montrent l'accentuation de la sclérose. Surtout, l'examen clinique révèle l'existence de nodules sous-cutanés à la face interne des cuisses dont la biopsie va montrer qu'ils correspondent à l'envahissement des quadriceps par le processus myélomateux. Sur le plan biologique, l'électrophorèse des protéines sériques montre la réapparition du pic monoclonal en position gamma moyenne.

Des échantillons sanguin et urinaire sont confiés au Docteur B.G. FISCHKIN le 12 février 1971. La protéine anormale est alors identifiée comme étant une IgE kappa au taux de 2 g/100 ml ; l'urine contient 10 mg/100 ml de chaînes Kappa. Les autres immunoglobulines sériques sont diminuées, avec, exprimés en mg/100 ml, les résultats suivants : IgG : 160 ; IgA : 40 ; IgM : 20 ; IgD : non détectable.

La malade sort de l'hôpital le 20 février. Elle décède le 22 au terme d'une évolution légèrement inférieure à 1 an. L'autopsie n'a pas été réalisée.

Les études spéciales faites sur cette protéine monoclonale semblent, à notre connaissance, avoir été peu nombreuses. En effet, les auteurs signalent qu'ils ont essayé d'isoler l'IgE de leur malade par chromatographie sur DEAE-cellulose, mais qu'à la fin de cette opération, l'IgE isolée

.../...

contenait encore 3 à 5 % d'IgG, et que, "du fait de la faible quantité de sérum disponible, aucune tentative de purification supplémentaire de l'IgE myélomateuse n'a été entreprise".

Sur le plan structural, une étude par double diffusion d'OUCHTERLONY (111), utilisant un antisérum préparé contre la protéine myélomateuse IgE (ND), permet d'affirmer l'identité antigénique de l'IgE (P.S.) et de l'IgE (Hea) (36).

D'autres études, utilisant l'IgE (Hea) ont été réalisées par SPIEGELBERG et collaborateurs (46 - 47 - 94) ; elles concernent les mécanismes de liaison des différentes classes d'immunoglobulines humaines sur les différentes catégories de leucocytes ; en ce qui concerne l'IgE, elles ont permis de préciser les mécanismes de liaison de cette protéine sur ses cellules-cibles (basophiles et mastocytes), tels que nous les avons précédemment décrits.

- *Au total, femme de 65 ans présentant un myélome multiple avec lésions musculaires et lésions osseuses de type condensant. Pas de leucémie à plasmocytes. Pas de protéinurie de BENCE JONES (du moins avec les méthodes classiques de recherche). Le constituant monoclonal, dont la nature exacte a été déterminée secondairement, est une IgE kappa. Son taux sérique initial est de 2 700 mg/100 ml. Il n'y a pas d'étude métabolique ou structurale précise.*

Le traitement par le melphalan (administré en cures discontinues), puis par le cyclophosphamide est responsable d'épisodes pancytopeniques récidivants. Durée totale de la survie : 11 mois.

.../...

Observation n°4 : STEFANI et MOKEEVA - 1972 (142) :

Il a été strictement impossible de se procurer l'article original concernant cette observation ou d'entrer en relation avec les auteurs ; les seules données (très limitées) dont nous pouvons faire état ici ont été recueillies dans le travail de WEINER (157) et dans celui de VLADUTIU (154).

Homme de 51 ans (Yu), présentant des douleurs osseuses, correspondant radiologiquement à des lésions ostéolytiques. Sur le plan biologique, l'hémoglobine est à 7 g/100 ml ; le chiffre des globules blancs s'élève à 6 600/mm³, et il n'y a pas de plasmocytose périphérique. Les plaquettes sont à 80 000/mm³. La protéine myélomateuse est une IgE kappa, dont le taux sérique est de 180 mg/100 ml.

Les modalités évolutives du myélome de ce patient ne sont pas connues. En ce qui concerne la paraprotéine, les méthodes d'isolement et de purification ont été rapportées par STEFANI, GUSEV et MOKEEVA, en 1973 : (143) : elles reposent sur une électrophorèse initiale en gel de polyacrylamide ; la fraction de gel correspondant à l'IgE est alors coupée, homogénéisée en présence d'un tampon salin, filtrée et concentrée avec du polyéthylène glycol. La même opération est répétée trois fois. Une électrophorèse en gel d'agar est ensuite réalisée pour séparer l'IgE des IgG résiduelles et d'autres impuretés persistant à la fin de l'étape précédente.

Les auteurs obtiennent ainsi, à partir de 18 ml de sérum, 30 mg d'IgE immunochimiquement pure, dont la constante de sédimentation est de 7,2 svedbergs.

Certaines propriétés de l'IgE monoclonale (Yu) ont été rapportées dans un autre article (108) : l'IgE isolée, dont la constante de sédimentation est corrigée par rapport à l'article précédent (7,95 svedbergs), a un contenu en hydrates de carbone très similaire à ce qui a été déterminé pour les autres IgE monoclonales déjà étudiées : 12,75 % contre 12,10 % pour OGAWA et 10,71 % pour JOHASSON :

	IgE (Yu)	ξ yu	IgE(PS)	IgE (ND)
Hexose	5,75	7,41	5,7	5,53
Fucose	0,92	1,03	0,65	0,56
Acide sialique	2,07	2,85	1,95	0,98
Hexosamine	4,01	5,25	3,8	3,64
Total	12,75	16,54	12,10	10,71

.../...

La séquence des trois acides aminés N - terminaux des chaînes légères a été déterminée ("Asp - Ile - Glx") : elle est caractéristique du premier sous-groupe de chaînes kappa humaines (V_{KI}).

Des études de flexibilité des molécules IgG et IgE ont été réalisées de façon comparative, et par deux procédés distincts, et permettent de conclure que l'IgE est beaucoup moins flexible que l'IgG.

Enfin, il est signalé que le taux sérique de l'IgE est de 350 mg/100 ml au moment de l'étude.

- Au total, homme de 51 ans présentant un myélome multiple, sans leucémie à plasmocytes - Lésions radiologiques ostéolytiques. Composant monoclonal de type IgE kappa, dont le taux sérique initial est de 180 mg/100 ml ; l'étude structurale de l'immunoglobuline est très limitée.

L'évolution est inconnue.

Observation n°5 : KNEDEL - Mars 1976 (86)

Femme de 48 ans (Ka. M.) qui présente depuis 1971 des douleurs de la ceinture pelvienne ainsi que de la colonne cervicale et lombaire, pour lesquelles aucun diagnostic précis n'est porté, jusqu'en octobre 74, date à laquelle la découverte d'une anémie et d'une élévation importante de la vitesse de sédimentation globulaire (150 mm/heure) fait soulever le diagnostic de myélome. La malade est hospitalisée pour bilan le 6 décembre 1974.

A l'entrée dans le service, la malade est pâle et asthénique, mais son examen clinique est négatif, en dehors de douleurs provoquées à la palpation et à la percussion de la colonne lombaire. Il n'y a ni hépato - ni splénomégalie, ni adénopathie périphérique palpable.

Les radiographies osseuses mettent en évidence une ostéoporose rachidienne (avec tassement des plateaux vertébraux de D8 et D10), et des géodes multiples du crâne, des côtes, de la tête humérale droite et du bassin.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :
vitesse de sédimentation globulaire : 137 mm/heure - Numération-formule sanguine : GR : 2 120 000 $\bar{3}$ Hémoglobine : 6,5 g/100 ml - Hématocrite : 20 % - GB : 5 600/mm³, dont 65 % polynucléaires

.../...

neutrophiles, 2 % éosinophiles, 20 % lymphocytes, 9 % monocytes, 3 % de formes jeunes circulantes et 1 % de plasmocytes.

Créatininémie : 18,7 mg/l - Calcémie : 120 mg/l.
L'électrophorèse sur papier des protéines sériques montre l'existence d'un composant monoclonal, sous la forme d'un pic étroit de mobilité gamma, représentant 49,6 % (protidémie : 113 g/l). L'immunoélectrophorèse sérique établit que la protéine monoclonale est une IgE kappa. La recherche de protéinurie de BENCE JONES est négative à l'immunoélectrophorèse des urines.

Le dosage quantitatif des immunoglobulines sériques, exprimé en mg/100 ml, donne les résultats suivants : IgE : 6 300 IgG : 353 - IgA : 29 - IgM : 30 - IgD : indosable.

Une ponction - biopsie de l'aile iliaque montre une infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes immatures, ayant de gros noyaux à chromatine lâche, avec des nucléoles très basophiles. Par endroits, il persiste des îlots d'érythropoïèse et de granulopoïèse. Au voisinage des foyers d'infiltration plasmocytaire, on note une raréfaction nette de l'os spongieux, avec résorption ostéoclastique intense.

L'étude en immunofluorescence directe de la moëlle osseuse montre que de nombreux plasmocytes sont fluorescents avec un antisérum spécifiquement anti IgE ou un antisérum anti-kappa marqués à l'isothiocyanate de fluorescéine. La fluorescence obtenue est cytoplasmique. Avec un antisérum anti IgG, seuls quelques plasmocytes isolés sont fluorescents et aucun ne l'est avec un antisérum anti IgA ou anti IgM.

Le traitement d'attaque a comporté, en dehors d'une transfusion sanguine de 500 cc, l'administration de 4 à 6 mg/jour de melphalan, jusqu'à une dose totale de 100 mg, associé à 20 mg/jour de fluocortolone. Puis une thérapeutique d'entretien a été adoptée, comportant l'administration de melphalan (2 à 3 mg/jour) de façon continue, de fluocortolone (10 mg/jour) et de nor-androsténolone (50 mg par semaine).

Les résultats immédiats ont été bons :

- sur le plan clinique, avec une amélioration progressive de l'état général, une reprise de poids et la diminution des douleurs osseuses ;
- et sur le plan biologique, avec amélioration de l'anémie, diminution de la vitesse de sédimentation globulaire, normalisation de la créatininémie et de la calcémie, diminution supérieure à 50 % du taux sérique de la paraprotéine.

Un contrôle histologique, fait six mois après le début de la chimiothérapie, montre la diminution de la plasmocytose médullaire, avec une histologie osseuse et une myélopoïèse inchangées.

.../...

Mais, sur le plan radiologique, on assiste à l'aggravation progressive des lésions osseuses lytiques.

La mort survient, par infection intercurrente le 13 décembre 1976, deux ans après que le diagnostic ait été porté. Le Docteur M. KNEDEL qui a bien voulu nous communiquer directement l'évolution à long terme de sa malade, ne nous signale pas si une autopsie a été pratiquée.

En ce qui concerne les études spéciales faites sur cette IgE myélomateuse, les résultats sont, à l'heure actuelle du moins, très réduits : les caractéristiques chromatographiques sont les mêmes que celles des IgE monoclonales décrites auparavant. Le poids moléculaire est compris entre 160 000 et 200 000. Quant à l'étude des caractères physico-chimiques projetée par les auteurs, elle ne semble pas avoir encore été publiée.

- *Au total, femme de 48 ans présentant un myélome multiple, avec lésions ostéolytiques diffuses. Pas de leucémie à plasmocytes. Pas de protéinurie de BENCE JONES.*

Le composant monoclonal est une IgE kappa, qui n'a pas fait l'objet d'étude spéciale ; son taux sérique initial est de 6 300 mg/100 ml. Le traitement par le melphalan (administré de façon continue) a eu des résultats immédiats nets sur le plan clinique et biologique, mais n'a pas empêché l'aggravation de l'ostéolyse. Durée de la survie : 2 ans.

Observation n°6 : WEINER - septembre 1976 (157) :

Femme de 69 ans (H.L.) de race noire, dans les antécédents de laquelle on relève une intervention chirurgicale réalisée 10 ans auparavant pour une tumeur maligne de l'ovaire (cystadéno-carcinome). A cette époque, on sait que le taux d'hémoglobine est de 9 g/100 ml ; le chiffre des leucocytes est de 8 800 par mm³, sans plasmocyte circulant. L'électrophorèse des protéines sériques montre une diminution de l'albumine (31 g/l) et une légère élévation des gammaglobulines (21 g/l), mais sans protéine monoclonale détectable.

Depuis cette intervention, la malade est régulièrement suivie tous les six mois. Trois mois avant son hospitalisation, elle présente des algies pelvi-rachidiennes qui s'aggravent progressivement jusqu'à entraîner l'impossibilité de marcher sans assistance.

.../...

A l'entrée dans le service (Rush Medical College - Chicago), l'examen ne retrouve qu'une sensibilité accrue à la pression de la colonne dorsale et lombaire. L'examen neurologique est normal. Il n'y a ni hépatosplénomégalie, ni adénopathie.

Les radiographies osseuses mettent en évidence une ostéoporose rachidienne, avec tassements vertébraux multiples (D9 - L2 - L3) et une ostéose géodique intéressant la crête iliaque droite, l'ischion droit et la diaphyse fémorale gauche.

Les résultats des examens biologiques sont les suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 130 mm/heure - numération-formule sanguine : Hémoglobine₃ : 10,5 g/100 ml - Hématocrite : 32,5 % - GB : 8 400 par mm³, avec la formule suivante : 48 polynucléaires neutrophiles, 40 lymphocytes, 8 monocytes, des formes jeunes et 1 plasmocyte. plaquettes 161 000/mm³.

Urée sanguine : 0,23 g/l - Créatininémie : 12 mg/l - Uricémie : 73 mg/l - Calcémie : 99 mg/l.

Le myélogramme montre une moëlle hypercellulaire, avec un envahissement plasmocytaire de 60 à 100 %, selon les zones.

L'électrophorèse des protéines sériques sur acétate de cellulose met en évidence un pic monoclonal dans la zone des β 2 (bêta -2) globulines (protidémie 95 g/l).

L'immunoélectrophorèse du sérum, selon la méthode de SCHEIDEGGER (128), montre que le composant monoclonal est une IgE kappa.

Les taux sériques des immunoglobulines, appréciés en mg/100 ml, sont les suivants : IgE : 2 100 - IgG : 590 - IgA : 30 - IgM : 8.

Les tests classiques ne mettent pas en évidence de protéinurie de BENCE JONES, mais l'immunoélectrophorèse détecte 40 mg/100 ml de chaînes légères kappa urinaires.

Le traitement a comporté une irradiation de la région lombosacrée (2 100 rads) et l'administration de melphalan et de prednisone en cures discontinues (toutes les 4 semaines). En deux mois, on assiste, parallèlement à l'amélioration clinique (diminution importante des douleurs, reprise de la marche), à la disparition du pic monoclonal électrophorétique, et à la diminution du taux sérique d'IgE (11,8 mg/100 ml).

.../...

Au bout de 15 mois d'évolution, la rémission se maintient (taux sérique d'IgE : 340 mg/100 ml). Il n'a pas été possible malheureusement de connaître l'évolution à plus long terme de cette malade, c'est-à-dire après septembre 1976.

Il n'y a pas eu d'étude structurale ou métabolique publiée, concernant cette IgE monoclonale. Simplement, une étude par double diffusion en gélose établit l'identité antigénique de la protéine (H.L.) et de la protéine (P.S.) d'OGAWA, compte tenu de l'existence de déterminants antigéniques idiotypiques (propres à l'IgE P.S.).

Au total, femme de 69 ans présentant un myélome multiple, avec lésions ostéolytiques diffuses. Pas de leucémie à plasmocytes. Pas de protéinurie de BENCE JONES avec les tests classiques, mais l'immunoélectrophorèse urinaire détecte des chaînes légères du composant monoclonal, qui est de type IgE kappa. Le taux sérique initial de l'immunoglobuline myélomateuse est de 2 100 mg/100 ml. Il n'y a pas d'étude structurale ou métabolique de la paraprotéine. La chimiothérapie (cures discontinues de melphalan), donne rapidement un résultat, la rémission clinique et biologique se maintenant, avec un recul de 15 mois.

Observation n°7 : MILLS - 1976 (106) :

Homme de 59 ans (F.K.), sans antécédent particulier, qui est hospitalisé en juillet 1974, en raison de douleurs dorsales évoluant depuis 7 mois ; ces douleurs restent peu invalidantes, non irradiées et de caractère strictement mécanique.

A l'entrée dans le service, l'examen clinique ne retrouve qu'une augmentation de volume globale du corps thyroïde. Il n'y a ni hépatosplénomégalie, ni adénopathie palpable.

Les radiographies osseuses, montrent une ostéoporose pelvirachidienne, avec plusieurs tassements vertébraux dorsaux ; il n'existe pas de lésion ostéolytique.

Sur le plan biologique, les principaux résultats sont les suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 20 mm/heure - Numération-formule sanguine : Hémoglobine : 12,9 g/100 ml - GB : 8 000/mm³, la formule étant normale (pas de plasmocytose périphérique).

.../...

Urée sanguine, créatininémie, uricémie, calcémie, phosphatases alcalines normales (taux précis non communiqués).

Les protéines sériques totales sont à 84 g/l ; l'électrophorèse sur acétate de cellulose montre l'existence d'une paraprotéine, représentant 600 mg/100 ml, migrant en position gamma.

L'immunoélectrophorèse identifie le composant monoclonal sérique comme étant une IgE kappa. Le taux des autres immunoglobulines sériques, mesuré par immunodiffusion radiale, n'est diminué que de façon modérée et dissociée : IgG : 1 050 mg/100 ml - IgA : 60 mg/100 ml - IgM : 40 mg/100 ml.

Il n'y a pas de protéinurie de BENCE JONES.

Le myélogramme met en évidence un envahissement médullaire par des plasmocytes atypiques, souvent de grande taille (supérieure à 20 microns de diamètre), avec des noyaux déchiquetés et nuageux et un cytoplasme vacuolé.

L'étude en immunofluorescence de la moëlle osseuse est positive avec un antisérum anti IgE, marqué à la fluorescéine et avec un antisérum anti-kappa marqué à la rhodamine.

Dans le sang périphérique, sur 2 550 lymphocytes/mm³, 880 ont des déterminants IgE kappa de surface, alors que la moyenne normale est, selon l'expérience des auteurs, de 20 à 100 chez l'adulte. L'étude de la formation spontanée de rosettes avec des hématies de mouton (85), montre₃ que le nombre des lymphocytes T est normal (1 073 par mm³).

Par ailleurs, en raison de l'existence d'une hypertrophie palpable du corps thyroïde, un bilan thyroïdien complet a été réalisé : le P.B.I. est bas. La courbe de captation thyroïdienne de l'iode 131 et la scintigraphie thyroïdienne sont normales, mais les dosages hormonaux sont en faveur d'une hypothyroïdie, d'ailleurs, le taux de T.S.H. plasmatique est élevé et il existe des anticorps antithyroglobuline.

En novembre 74, le taux sérique du composant monoclonal s'élève à 1 500 mg/100 ml ; il n'y a toujours pas de protéinurie de BENCE JONES.

Jusqu'en décembre 74, le patient F.K. présente peu de symptômes, en dehors de douleurs dorsales partiellement calmées par le port d'un corset.

.../...

Mais le taux du composant monoclonal atteint 2 100 mg/100 ml. Un traitement est alors entrepris : il associe une radiothérapie rachidienne de 2 100 rads (700 rads par semaine, pendant 3 semaines) et l'administration discontinue de melphalan (2 mg/jour, 4 jours par mois) et de prednisone (10 mg/ jour, 7 jours par mois). Malgré l'augmentation de la viscosité plasmatique (3,37 en décembre 1974, pour des valeurs normales de 1,55 à 1,83), il n'a pas été nécessaire de faire des plasmaphérèses.

Le traitement détermine la disparition totale et rapide des douleurs. En mars 1975, le taux de la paraprotéine est de 1 300 mg/100 ml. En octobre 75, au moment de la publication, le malade va bien, et la paraprotéine n'existe plus qu'à un taux infime. Depuis, une lettre du Professeur J.R. HOBBS (Westminster Medical School - London) nous a appris que le malade était toujours vivant et en bonne santé en octobre 1977, avec un taux sérique d'IgE extrêmement bas (8 ng/ml), 39 mois après que le diagnostic ait été porté.

En ce qui concerne les études spéciales faites sur la molécule IgE myélomateuse, les auteurs signalent l'absence d'activité anticorps : un RAST est négatif vis-à-vis d'une préparation pollinique réalisée à partir de 12 herbes différentes, de dermatophagoides farinae, de dermatophagoides pteronyssinus et de l'allergène de ricin.

L'IgE n'a pas non plus d'activité antithyroïdienne.

Des études de cinétique tumorale ont été également faites, et, à partir du taux sérique initial de l'IgE monoclonale (600 mg/100 ml), la masse tumorale, au moment du diagnostic, est estimée à $2,8 \cdot 10^{11}$ cellules. Pour ce calcul, on admet que le taux de catabolisme de l'IgE reste constant aux différentes concentrations sériques (ce qui est faux). Par ailleurs, l'augmentation du taux sérique de l'IgE de 600 à 2 100 mg/100 ml entre juillet et décembre 1974, soit en 5 mois, indique une croissance tumorale rapide, avec un temps de doublement de l'ordre de 10 semaines, (alors que le temps de doublement, pour des myélomes à IgG ou à IgA, pris à un stade d'évolution identique, est de l'ordre de 6 mois).

Au total, tableau de myélome multiple chez un homme de 59 ans. Radiologiquement, existence d'une ostéoporose pelvirachidienne (avec plusieurs tassements vertébraux) mais absence de lésion ostéolytique.

Pas de leucémie à plasmocytes.

Pas de protéinurie de BENCE JONES.

.../...

Le composant monoclonal est de type IgE kappa : son taux sérique initial est de 600 mg/100 ml. Il n'y a pas d'étude structurale ou métabolique de la paraprotéine, mais une étude de cinétique tumorale.

Le traitement consiste en cures discontinues de melphalan, avec un excellent résultat clinique et biologique, se maintenant au bout de 39 mois d'évolution.

Observation n°8 : VLADUTIU - Décembre 1976 (154) :

Homme de 57 ans, sans antécédent particulier, hospitalisé le 9 juillet 1975 pour un ensemble de manifestations associant une hypertension artérielle à 210/110, avec une rétinopathie hypertensive de stade 4 au fond d'oeil, une insuffisance cardiaque avec galop et hépatomégalie à 3 travers de doigt, un syndrome néphrotique avec oedèmes des membres inférieurs et albuminurie à 15,2 g/24 heures.

Les radiographies du squelette sont normales.

Sur le plan biologique, les résultats sont les suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 75 mm/heure
Numération-formule sanguine : Hémoglobine : 10,1 g/100 ml -
Hématocrite : 30,8 % - GB : 5 400/mm³, avec 78 % de polynucléaires neutrophiles - plaquettes : 140 000/mm³.

Urée sanguine : 0,71 g/l - Uricémie : 71 mg/l -
Kaliémie : 5 mEq/l - Réserve alcaline : 14 mEq/l - Compte d'Addis très perturbé (3 millions d'hématies et 5 millions de leucocytes).

Cholestérolémie : 2,32 g/l - Calcémie : 81 mg/l -
Phosphatases alcalines normales.

Les protéines sériques totales sont à 51 g/l, avec un taux d'albumine de 18,4 g/l et un taux de gammaglobulines de 31 g/l. Il n'y a pas de cryoglobuline. La viscosité sérique est normale.

L'électrophorèse standard des protéines sériques ne montre pas de pic monoclonal.

L'immunoélectrophorèse met en évidence un composant monoclonal IgE kappa, dont le taux est de 60 mg/100 ml.

.../...

Le taux des autres immunoglobulines sériques, apprécié en mg/100 ml, est diminué : IgG : 135 - IgA : 24 - IgM : 35 - IgD : indétectable.

Dans les urines, il existe une protéine de BENCE JONES, représentant 2 % de la protéinurie totale, soit 300 mg/24 heures.

Au myélogramme, l'envahissement par les plasmocytes, dont certains sont immatures, est de 39 %. L'étude en immunofluorescence de la moëlle osseuse est positive avec les antisérums anti IgE et anti-kappa.

La biopsie rénale montre d'importantes lésions de sclérose des glomérules et des altérations de la membrane basale glomérulaire et tubulaire, mais les études en immunofluorescence sont négatives, et il n'y a aucun signe d'amylose (ni en microscopie optique, ni en microscopie électronique).

Le traitement a associé melphalan, prednisone, traitement digitalodurétique et anti-hypertenseur. Les chiffres tensionnels se sont abaissés (160/80), mais, à aucun moment, la fonction rénale ne s'est améliorée. L'une des nombreuses numérations de surveillance a montré l'existence de 3 % de plasmocytes circulants.

Plusieurs dialyses péritonéales ont dû être réalisées ; dans leur liquide, on a pu identifier l'IgE et des chaînes légères kappa.

La mort est survenue brutalement le 16 août 1975, soit au bout de cinq semaines d'évolution, dans un tableau d'hémorragie cérébrale.

L'autopsie a confirmé que la moëlle osseuse est envahie par des plasmocytes, dont la plupart sont atypiques, mais il n'y a pas d'envahissement plasmocytaire splénique ni ganglionnaire. L'examen anatomopathologique des reins montre des lésions identiques à celles qui ont été mises en évidence par la ponction-biopsie rénale. Il n'y a de substance amyloïde ni dans la rate, ni dans les ganglions, ni dans les reins.

La brièveté de la survie empêche de tirer des conclusions précises de cette observation. On remarque qu'en ce qui concerne la dysglobulinémie monoclonale, le traitement semble avoir eu une certaine efficacité, puisque le taux sérique d'IgE est passé, en deux semaines, de 60 à 30 mg/100 ml.

.../...

Les études structurales de la molécule ont été limitées, pour le moment, à la comparaison par double diffusion en gel d'agarose, de l'IgE avec l'IgE (P.S.) d'OGAWA et l'IgE (Hea) de FISHKIN, et elles concluent à leur parenté antigénique.

Au total, homme de 57 ans présentant un syndrome néphrotique impur, chez lequel l'immunoélectrophorèse des protéines sériques met en évidence un composant monoclonal, de type IgE kappa, dont le taux initial est de 60 mg pour 100 ml. Il n'y a pas d'étude structurale ou métabolique de cette IgE.

Les radiographies osseuses sont normales.

Pas de leucémie à plasmocytes. Existence d'une protéine de BENCE JONES urinaire.

Le décès brutal du patient au bout de 5 semaines d'évolution, ne permet pas d'apprécier l'influence de la chimiothérapie (melphalan).

Observation n°9 : YOSHITAKE + 1976 (162) :

Homme de 54 ans (K.G.), dont l'histoire commence avec une fracture pathologique de la clavicule gauche en juin 1974. A partir du mois d'août 1974, le patient commence à se plaindre d'une asthénie avec perte de poids, et de douleurs osseuses d'intensité croissante.

Lors de son hospitalisation, l'examen clinique retrouve une très discrète hépatomégalie sans splénomégalie.

Les radiographies osseuses mettent en évidence une ostéoporose, avec lésions lytiques du crâne et des côtes.

Les données biologiques sont les suivantes :
 vitesse de sédimentation globulaire : 145 mm/heure -
 Numération-formule sanguine : GR : 1 940 000/mm³ -
 Hémoglobine : 6,3 g/100 ml - Hématocrite : 19,8 % -
 GB : 6 700/mm³, dont 27 % de plasmocytes atypiques -
 plaquettes : 135 000.

Urée sanguine : 0,36 g/l - Créatininémie : 18 mg/l - Uricémie : 150 mg/l - Calcémie : 134 mg/l -
 Phosphatases alcalines : 14 ,7 U.K.A.

.../...

L'électrophorèse des protéines sériques montre l'existence d'un pic d'allure monoclonale, migrant en position gamma (protidémie : 110 g/l) ; il n'y a pas de cryoglobulinémie ; la viscosité sérique est élevée (3,9, la normale étant inférieure à 2,8).

L'immunoélectrophorèse sérique montre que le composant monoclonal correspond à une IgE kappa, dont l'immunodiffusion précise le taux : 2 700 mg/100 ml.

Le taux des autres immunoglobulines sériques est abaissé : IgG : 457 mg/100 ml ; IgA : 39 mg/100 ml - IgM : 34 mg/100 ml.

Il existe une protéine de BENCE JONES urinaire, représentant 1,30 g/24 heures (sur une protéinurie totale de 1,60 g/24 heures).

Le myélogramme montre un envahissement plasmocytaire de l'ordre de 58 % ; la morphologie des cellules myélomateuses a été précisée grâce à une étude en microscopie électronique : si la structure nucléaire est relativement mature, les structures cytoplasmiques sont assez peu différenciées ; le cytoplasme est peu abondant, le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi sont peu développés et les ribosomes libres sont rares.

L'étude en immunofluorescence de la moëlle montre un marquage plasmocytaire avec des antisérums anti IgE et anti-kappa, conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine. D'autres études ont montré que, parmi les cellules myélomateuses, 2 à 4 % sont des lymphocytes B, ayant des déterminants antigéniques epsilon de surface.

Le traitement a comporté l'association de melphalan, de cyclophosphamide et de prednisone. Après une rémission de 7 mois, une rechute est survenue et le malade est mort en novembre 1975 dans un tableau de pneumopathie et d'insuffisance rénale. La durée de la survie, à partir des premiers symptômes, est donc de 17 mois.

La protéine myélomateuse K.G. a été comparée, par double immunodiffusion, avec l'IgE myélomateuse (P.S.) du patient d'OGAWA : les deux protéines donnent une ligne de précipitation unique avec les antisérums anti PS ou anti KG, mais avec chaque fois, un éperon supplémentaire. Cet éperon n'existe plus, lorsqu'on utilise un antisérum préparé contre le fragment Fc de l'IgE (P.S.). Ces résultats indiquent que le fragment Fc de chaque protéine possède un déterminant antigénique commun, et que les extrémités N-terminales sont porteuses de déterminants idiotypiques différents.

.../...

Par ailleurs, des études de cinétique tumorale ont été réalisées : le nombre total de cellules plasmocytaires périphériques, a diminué de $7,9 \cdot 10^7$ avant traitement, jusqu'à $8 \cdot 10^6$ à $2 \cdot 10^7$ pendant toute la période de rémission. Le temps de doublement des cellules plasmocytaires périphériques, au moment de la rechute, est de 4,6 jours. Le temps de doublement du composant monoclonal sérique est de 5 mois environ.

Au total, homme de 54 ans présentant un myélome multiple et une leucémie à plasmocytes.

Lésions ostéolytiques multiples.

Existence d'une protéinurie de BENCE JONES.

Le composant monoclonal, dont le taux sérique initial est de 2 700 mg/100 ml, est une IgE kappa. Il n'y a pas d'étude structurale ou métabolique de la paraprotéine, mais une étude de cinétique tumorale.

La chimiothérapie (association melphalan - cyclophosphamide) a un résultat immédiat significatif, mais n'empêche pas la survenue d'une rechute. La durée de la survie est de 17 mois.

Observation n°10 : ROGERS - Février 1977 (119) :

Homme de 69 ans, hospitalisé pour bilan d'une anémie connue depuis 2 ans, avec amaigrissement récent de 5 kg .

L'étude des antécédents de ce patient apprend l'existence de 3 épisodes de Lithiase rénale 12 ans plus tôt; le malade est par ailleurs soumis à un traitement digitalo-diurétique depuis 7 ans, en raison d'une insuffisance cardiaque congestive et d'une hypertension artérielle. Il n'y a pas d'antécédent allergique personnel ou familial.

L'examen clinique est pauvre ; il n'y a pas d'hépatosplénomégalie, ni d'adénopathie palpable.

Les radiographies osseuses montrent un aspect d'ostéosclérose diffuse, intéressant le rachis, le bassin, les côtes et les os longs, mais le crâne est le siège de nombreuses géodes, du type habituel.

.../...

Les examens biologiques donnent les résultats suivants : vitesse de sédimentation globulaire : 153 mm/heure
 Numération-formule sanguine : Hémoglobine : 8,1 g/100 ml -
 Hématocrite : 23 % - GB : 6 500/mm³, avec 1 plasmocyte
 circulant - plaquettes : 299 000/mm³.

Urée sanguine : 0,30 g/l - Créatininémie :
 26 mg/l - Clairance de la créatinine : 28 ml/mm - Uricémie :
 92 mg/l - Calcémie normale - Phosphatases alcalines :
 126 unités/litre (normale : 30 à 100). Taux de la prostaglandine E sérique : 450 pg/ml (normale : 25 à 100).

L'électrophorèse des protéines sériques montre un pic monoclonal, migrant en position gamma moyenne, représentant 41,7 g/l (protidémie : 107 g/l), la viscosité sérique est normale.

L'immunoélectrophorèse prouve qu'il s'agit d'une IgE kappa.

Le taux sérique des immunoglobulines résiduelles est fortement diminué, mais les chiffres exacts ne sont pas communiqués.

Il existe une protéine de BENCE JONES urinaire ; la protéinurie totale est de 2,97 g/24 heures.

Le myélogramme montre des plages de plasmocytes anormaux, beaucoup étant nucléolés d'autres étant multinucléés. La biopsie médullaire montre une moëlle riche, envahie à plus de 50 % par les plasmocytes.

Une étude histologique osseuse a été réalisée à partir d'un prélèvement fait en crête iliaque, après marquage simple (4 jours) par la tétracycline (39) : aucune étude quantitative rigoureuse n'a été faite, mais l'étude qualitative précise que tous les spicules osseux observés sont bordés de longues rangées d'ostéoblastes ballonnisés, parsemées d'amas d'ostéoclastes. Une bordure ostéoïde fine couvre presque toute la surface osseuse. Les bandes fluorescentes ont une épaisseur moyenne de 40 microns. Enfin l'envahissement plasmocytaire des espaces médullaires est retrouvé.

La thérapeutique proposée à ce patient a comporté, à côté des transfusions de concentré globulaire, l'administration de melphalan (à la dose initiale de 10 mg/jour) et de prednisone (à la dose initiale de 40 mg/jour). L'évolution a été marquée par l'apparition rapide d'une insuffisance médullaire et d'une défaillance rénale. A aucun moment, il n'y a eu de douleurs osseuses. Sur le plan biologique, la calcémie est toujours restée normale, mais les phosphatases alcalines ont augmenté progressivement jusqu'à 2 fois le taux normal. L'évolution du taux sérique de la paraprotéine n'est pas précisée.

.../...

Le malade est mort, six mois après que le diagnostic de myélome à IgE ait été affirmé, des suites d'une hémiparésie droite. L'autopsie n'a pas été réalisée.

Aucune étude structurale ou métabolique de l'IgE myéloplastique n'a encore été publiée.

Au total, homme de 69 ans, présentant un myélome multiple, caractérisé radiologiquement par une ostéosclérose diffuse et histologiquement par une hyperostéoblastose.

Pas de leucémie à plasmocytes.

Existence d'une protéinurie de BENCE JONES.

Le composant monoclonal, dont le taux sérique initial est de 4 170 mg/100 ml, est une IgE kappa, qui n'a fait l'objet d'aucune étude structurale ou métabolique.

Survie de 6 mois seulement, malgré la chimiothérapie (melphalan).

Observation n°11 : VAERMAN (151) :

Il s'agit d'une observation belge non encore publiée. Les renseignements ci-dessous, qui restent très fragmentaires, nous ont directement été transmis par le Docteur J.P. VAERMAN (Université Catholique de Louvain).

"L'observation concerne une femme (De S.) porteuse d'un myélome cliniquement bien établi. La protéine monoclonale est une IgE kappa, dont le taux sérique est élevé (4 000 à 5 000 mg/100 ml). Il n'y a pas de protéine de BENCE JONES urinaire. Le sang périphérique contient de nombreux plasmocytes, parfois anarchiques, colorables par l'antisérum anti IgE fluorescent.

Le traitement antitumoral a été interrompu, en raison de l'apparition d'une chute brutale et massive du nombre des plaquettes (déjà fort bas au départ), dès les premières doses.

La malade est décédée dans un tableau d'insuffisance rénale".

.../...

Au total, femme présentant un myélome et une leucémie à plasmocytes, dont la traduction osseuse n'est pas connue. Pas de protéinurie de BENCE JONES. Le composant monoclonal est une IgE kappa, dont le taux sérique est compris entre 4 000 et 5 000 mg/100 ml. Pas d'étude particulière faite sur cette paraprotéine.

Traitement (non précisé) interrompu en raison d'une insuffisance médullaire. Evolution fatale, mais durée de la survie inconnue.

II) Circonstances étiologiques :

A) Sexe : Nos douze observations intéressent 7 hommes et cinq femmes. Elles permettent donc de retrouver la légère prédominance masculine habituellement admise pour l'ensemble des myélomes, et que KYLE, en 1975, dans sa revue de 869 cas de myélomes multiples vus à la Mayo Clinic entre 1960 et 1971, signale également : 61 % d'hommes, 39 % de femmes. (92). Mais on sait que cette notion classique est actuellement controversée à partir de l'étude de séries plus larges. CORDIER, par exemple, dans un travail récent, admet une répartition égale entre les sexes (29).

B) Age :

L'âge de nos malades s'échelonne de 48 ans pour la patiente de KNEDEL (86), à 69 ans pour les malades de WEINER (157) et de ROGERS (119).

Cette répartition en fonction de l'âge est superposable à celle des patients étudiés par KYLE (92), puisque, d'après cet auteur, 75 % des malades porteurs de myélome multiple ont moins de 69 ans ; mais 2 % ont moins de 40 ans au moment du diagnostic ; dans les deux sexes, l'incidence maxima de la maladie se situe dans la tranche d'âge 60-69 ans (40 % des hommes, 37 % des femmes).

C) Antécédents néoplasiques :

Il est intéressant de noter la présence, dans deux observations, d'antécédents de néoplasmes viscéraux guéris : la malade de FISHKIN (36) a subi une colectomie segmentaire pour un adénocarcinome polypoïde de grade I, (en même temps qu'une ovariectomie pour tumeur bénigne

.../...

de l'ovaire) en 1966, soit 4 ans avant que soit découvert son myélome. De même, la malade de WEINER (157) a subi l'exérèse d'une tumeur maligne de l'ovaire (cystadénocarcinome) 10 ans avant la découverte de sa gammapathie maligne.

La nature, fortuite ou non de l'association d'une dysglobulinémie monoclonale avec un cancer (épithélial en particulier) est encore discutée : certains auteurs (105) en admettent le caractère purement fortuit ; d'autres (153) pensent que si, dans quelques cas, la tumeur peut induire le développement d'un clone sécrétant une immunoglobuline monoclonale, le plus souvent cancer épithélial et gammapathie monoclonale sont indépendants l'un de l'autre, mais relèvent d'un mécanisme commun, la diminution de "l'immunité cellulaire de surveillance".

III) Etude clinique :

A) Signes d'appel

Si l'on exclut le cas très particulier du patient de VLADUTIU (154) qui sera discuté à part, les signes d'appel, dans les observations rapportées de façon suffisamment détaillée, sont assez univoques :

a) Les douleurs osseuses sont retrouvées 7 fois sur 10 (20 - 79 - 86 - 106 - 142 - 157 - 162). Ces douleurs sont de caractère variable, pouvant paraître presque banales par leur discrétion ou leur ancienneté (86 - 106). Elles peuvent avoir un déclenchement post-traumatique net (79), évoluer selon un horaire typiquement mécanique (106). Quelquefois, au contraire, elles prennent une allure plus inquiétante par leur intensité (20 - 162) ; elles peuvent même, en dehors de toute complication neurologique ou fracturaire, être très invalidantes, clouant le patient au lit (157).

Leur localisation, quasi-exclusive est représentée par le rachis dorsolombaire.

KYLE (92) trouve les mêmes caractéristiques et le même ordre de fréquence (68 %) pour les douleurs osseuses révélatrices de myélomes multiples de toutes natures.

.../...

b) L'anémie, par les signes fonctionnels qu'elle entraîne (asthénie, tachycardie, dyspnée, manifestations angineuses...) est le signe d'appel, exclusif ou associé aux douleurs osseuses, 4 fois sur 10 (36 - 86 - 109 - 119).

c) Une baisse de l'état général avec amaigrissement récent a attiré l'attention 3 fois (20 - 119 - 162).

d) Une protéinurie est notée 2 fois (79 - 109). Une fois (79), sa découverte a précédé de plusieurs mois l'apparition de signes fonctionnels plus évocateurs.

e) Enfin on relève une fois une infection bronchique (109) et une fois une fracture pathologique de la clavicule (162).

B) Données de l'examen clinique :

D'une façon générale, l'examen clinique s'est avéré extrêmement pauvre :

a) Une hépatomégalie n'a été notée que 4 fois sur 11 (36 - 109 - 154 - 162) : elle n'est jamais très volumineuse, puisqu'elle ne déborde l'auvent costal que de 0,5 cm (162) à 3 cm (154), et, dans ce dernier cas, elle s'inscrit dans un contexte d'insuffisance ventriculaire droite, ce qui en diminue la signification dans le cadre du myélome.

Ces données restent comparables à celles de KYLE (92) qui trouve une hépatomégalie dans 21 % des cas ; mais celle ci n'excède 5 cm que dans 5 % des cas.

b) Une splénomégalie est notée 2 fois seulement (36 - 109) et dans les 2 cas, elle est très discrète. KYLE (92) la retrouve dans 5 % de ses myélomes, presque toujours modérée, puisqu'elle ne dépasse 5 cm que dans 0,6 % des cas.

c) L'existence d'adénopathie périphérique palpable n'est retrouvée dans aucune des observations de myélomes à IgE. Elle ne l'est que dans 4 % des cas de KYLE (92).

d) L'apparition, en cours d'évolution, de nodules sous-cutanés palpables au niveau des cuisses chez le patient de FISHKIN (36) mérite d'être soulignée, car il s'agit d'une éventualité rare. Ces modules correspondaient à l'envahis-

.../...

sement musculaire (des quadriceps) par le processus myélomateux.

C) Un tableau clinique très particulier est rencontré dans l'observation n°8 (154), puisqu'il s'agit d'un syndrome néphrotique, impur car il s'accompagne d'une hypertension artérielle, et sévère, puisqu'il mène à la mort brutale du patient, après 5 semaines d'évolution, dans un tableau d'encéphalopathie hypertensive.

La dépendance de ce syndrome néphrotique vis-à-vis de la gammopathie monoclonale est d'ailleurs discutable, car les lésions histologiques rénales sont dominées par la sclérose des glomérules et des altérations de la membrane basale glomérulaire et tubulaire, mais les études en immunofluorescence sont négatives, et il n'y a aucun signe d'amylose ni en microscopie optique, ni en microscopie électronique. L'absence de substance amyloïde rénale est confirmée par l'étude des pièces de nécropsie.

Or, dans la majorité des cas de myélomes associés à un syndrome néphrotique (éventualité d'ailleurs assez rare), il existe une amylose rénale (102). Et l'on sait que, si la substance amyloïde peut disparaître de la rate d'animaux de laboratoire, dans certaines conditions expérimentales, elle persiste toujours au niveau des reins (117).

Dans d'autres cas, la responsabilité directe de dépôts d'immunoglobuline E, visibles en immunofluorescence, dans la paroi des capillaires glomérulaires, a pu être évoquée à l'origine de syndromes néphrotiques, l'étendue des dépôts fluorescents étant même proportionnelle à l'importance de la protéinurie (40).

Enfin, on a pu discuter, à l'origine des lésions glomérulaires observées au cours de myélomes multiples, la responsabilité d'une cryoglobulinémie (dans le cadre d'un myélome à IgG) (8), de l'hyperviscosité sérique et de complexes immuns se formant entre immunoglobuline monoclonale et immunoglobulines polyclonales (49). Mais, dans l'observation de VLADUTIU, outre l'absence de dépôts immunoglobuliniques dans le rein et celle de substance amyloïde, il n'y a pas de cryoglobuline, pas d'hyperviscosité sérique, pas de complexes immunocirculants, si bien que l'association fortuite des deux pathologies ne peut être exclue.

.../...

IV) Etude radiologique :

a) Les radiographies osseuses ne mettent en évidence aucune anomalie squelettique dans trois cas (79 - 109 - 154). Mais, les trois fois, le contexte est particulier, puisque les malades de JOHANSSON (79) et d'OGAWA (109) sont tous deux porteurs d'une leucémie à plasmocytes (dont nous reparlerons), et le malade de VLADUTIU (154) est affecté d'un syndrome néphrotique grave mortel en cinq semaines seulement, ce qui ne permet pas à d'éventuelles lésions osseuses de devenir radiologiquement manifestes.

b) Six fois sur 11 (20 - 86 - 106 - 142 - 157 - 162), les radiographies objectivent les lésions déminéralisantes classiques du myélome habituel.

Mis à part le cas n°4 (142), pour lequel on ne dispose pas de la description du type de lésion décalcifiante, dans toutes les autres observations, on retrouve une ostéoporose rachidienne accentuée, responsable de tassements vertébraux multiples. Dans l'observation de MILLS (106), cette ostéoporose rachidienne ne s'accompagne d'aucune lésion lytique, mais 4 fois, (20 - 86 - 157 - 162), à l'ostéose décalcifiante s'ajoute une ostéose géodique multiple, affectant le crâne (20 - 86 - 162), les côtes (20 - 86 - 162), les clavicules (20), le bassin (86 - 157), les os longs des membres supérieurs (20 - 86) et/ou inférieurs (20 - 157).

c) Restent deux observations (36 - 119), dont l'aspect radiographique est inhabituel puisqu'il s'agit d'une ostéosclérose, qui n'est relevée que dans 3 % de l'ensemble des myélomes (30 - 99).

Dans l'observation de FISHKIN (36), le caractère primitif de l'ostéosclérose est incertain, car la condensation osseuse n'est apparue que près de trois mois après le début du traitement par le melphalan, alors qu'initialement, on avait discuté, sans la retenir, la présence de discrètes lésions ostéolytiques. Malgré cela, les auteurs pensent que l'ostéosclérose est "plus vraisemblablement en relation avec la maladie qu'avec la thérapeutique", car elle continue à progresser malgré la suppression de tout traitement pendant 6 mois.

.../...

Il n'existe toutefois pas de base histologique précise, car la seule biopsie osseuse pratiquée l'est à une période où l'ostéosclérose radiologique n'est pas encore évidente. Ultérieurement, une scintigraphie osseuse ou fluorure de sodium radioactif est réalisée : l'absence de fixation est interprétée comme un signe de faible activité ostéoblastique, en dépit d'une ostéosclérose diffuse étendue.

Quant à l'élévation progressive des phosphatases alcalines, elle est difficilement interprétable, puisque l'étude fractionnée est en faveur d'une origine principalement hépatique.

L'observation de ROGERS (119) paraît beaucoup plus probante : l'aspect radiologique d'ostéosclérose a été observé d'emblée, avant la mise en route de tout traitement, et une étude histologique osseuse a été entreprise ; malgré l'absence de détermination de paramètres histomorphométriques précis, l'étude qualitative montre l'existence de longues rangées d'ostéoblastes ballonnés, d'une bordure ostéoïde étendue mais fine, et de nombreux foyers de résorption ostéoclastique. La vitesse de progression du front de calcification a pu être appréciée, grâce à un marquage préalable par la tétracycline (39) ; comme les bordures ostéoïdes restent partout fines, on peut faire l'approximation que vitesse de calcification et vitesse d'apposition ostéoblastique sont identiques. Dans le cas particulier ; elles atteignent 10 microns par jour, valeur tout à fait considérable, représentant environ 10 fois la normale. On a ainsi l'explication histologique de l'aspect radiologique particulier observé dans ce myélome.

Il faut toutefois remarquer que des taux d'accrétion aussi élevés mèneraient rapidement à la formation de spicules osseux d'une épaisseur incroyable, si l'activité ostéoclastique n'était accrue de façon simultanée. D'ailleurs le taux sérique de prostaglandine E, qui a été mesuré chez ce patient, est élevé (plus de 4 fois la valeur normale), ce qui correspond bien à l'aspect histologique d'hyperostéoclastose.

En ce qui concerne maintenant le mécanisme de stimulation de l'activité ostéoblastique, les facteurs responsables restent pour l'instant mystérieux, mais rien n'interdit de penser que les plasmocytes sécrètent un "osteoblast - stimulating factor" (120) par analogie

.../...

avec l'osteoclast-stimulating factor de MINDY (107), au moins dans certaines circonstances. A l'appui de cette thèse, on peut citer l'observation rapportée par DE SEZE, concernant un myélome avec hyperostéïdose, sans condensation osseuse (131).

V) Etude biologique :

A) La vitesse de sédimentation globulaire est très élevée dans les 10 observations où elle est signalée; elle est toujours supérieure à 75 mm par heure, sauf une fois (106), et 7 fois elle est supérieure ou égale à 130 mm horaires. (20 - 79 - 86 - 109 - 119 - 157 - 162).

Ces chiffres paraissent donc supérieurs à ceux rapportés par KYLE (92), puisque, dans son étude, 38 % seulement des patients ont une vitesse de sédimentation supérieure à 100 mm/heure, la valeur moyenne étant de 82,5 mm/heure.

B) Le taux d'hémoglobine plasmatique est particulièrement bas dans les 11 observations de myélome à IgE pour lesquelles il est connu initialement : en effet, il n'est qu'une seule fois supérieur à 10,5 g/100 ml (106), et, au contraire 5 fois (36 - 86 - 109 - 142 - 162), il est inférieur à 8 g/100 ml.

La fréquence et l'intensité de l'anémie sont donc nettement plus grandes que dans les formes classiques du myélome, puisque KYLE (92) note une anémie (définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/100 ml) dans 62 % des cas, et que 8 % seulement de ses malades ont un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/100 ml.

On remarquera que les chiffres ci-dessus ne tiennent pas compte d'une éventuelle hémodilution, en rapport avec l'hypervolémie créée par l'effet osmotique de la protéine monoclonale (89). En effet, la mesure du volume plasmatique n'a, semble-t-il, jamais été réalisée.

.../...

C) Le chiffre des plaquettes, rapporté dans 8 observations de ³myélome à IgE est inférieur à 100 000 par mm³ 4 fois (20 - 36 - 109 - 142). Dans aucun cas, on n'a relevé de thrombocythémie (chiffre des plaquettes supérieur à 300 000 par mm³).

La fréquence de la thrombopénie pour KYLE (92) n'est, au stade initial de l'affection, que de 13 %.

D) Le taux de la créatininémie, qui est un meilleur stigmate d'altération débutante de la valeur fonctionnelle rénale que le taux de l'urée sanguine, est élevé (supérieur à 15 mg/l) 4 fois sur 9 (86, - 109 - 119 - 162), ce qui correspond aux données générales, puisque KYLE (92) trouve une élévation initiale de la créatininémie chez 54 % des hommes, et chez 56 % des femmes.

E) L'uricémie, dosée 7 fois, est élevée 4 fois (36 - 109 - 119 - 162). Dans le cas de FISHKIN (36), il est difficile de lui accorder une signification dans le cadre de la maladie myélomateuse, car il s'agit d'une patiente dont la diathèse urique, connue depuis de nombreuses années, a déjà été responsable de crises de goutte authentiques. Les trois autres hyperuricémies (109 - 119 - 162) s'inscrivent dans un contexte d'atteinte rénale discrète, mais authentifiée par l'élévation du taux de la créatininémie ; surtout, les deux taux les plus élevés (109 - 162), avec des chiffres atteignant respectivement 160 et 150 mg/l, sont rencontrés chez des patients porteurs d'une leucémie à plasmocytes, dont nous reparlerons au chapitre évolutif.

F) La calcémie, dosée 10 fois, est élevée 4 fois (20 - 79 - 86 - 162). Les chiffres respectifs sont de 109 - 132 - 120 et 134 mg/l.

Dans aucun cas, l'hypercalcémie ne nécessite de thérapeutique spécifique ; elle se corrige avec la chimiothérapie habituelle du myélome (20 - 86). Sa réapparition, en cours d'évolution, est habituellement contemporaine d'une rechute (79).

.../...

Deux fois, (86 - 162), l'hypercalcémie est contemporaine d'une atteinte fonctionnelle rénale, et il est possible qu'elle en soit un des facteurs.

Une hypercalcémie est notée dans 30 % de l'ensemble des myélomes, au moment où le diagnostic est porté (92), chiffre assez superposable à celui trouvé pour les myélomes à IgE.

G) Les phosphatases alcalines ont été dosées 7 fois et elles ne sont initialement élevées, de façon d'ailleurs modérée, que deux fois (119 - 162).

Dans l'observation de YOSHITAKE (162), l'étude fractionnée en prouve l'origine essentiellement osseuse (93 %). Il s'agit d'un myélome d'expression radiologique classique (ostéoporose + ostéose géodique du crâne et des côtes).

L'observation de ROGERS (119) est celle d'un myélome condensant, pour laquelle les études histologiques osseuses ont montré l'existence d'une intense activité ostéoblastique.

Enfin, les phosphatases alcalines, dont le taux sérique initial est simplement à la limite supérieure de la normale, subissent une élévation secondaire dans le cas rapporté par FISHKIN (36), qui fait également état d'une ostéocondensation, mais nous avons déjà vu les critiques que l'on peut faire à cette observation. D'ailleurs l'étude fractionnée est en faveur d'une origine principalement hépatique des phosphatases alcalines.

KYLE (92) signale une élévation du taux sérique des phosphatases alcalines, habituellement discrète, dans 25 % des cas, c'est-à-dire un pourcentage équivalent à celui rapporté ici.

H) Si l'on exclut l'observation n°4 (142) et l'observation n°11 (151), pour lesquelles nous n'avons pu obtenir que des renseignements très fragmentaires, dans toutes les observations, le myélogramme (20 - 79 - 106 - 109 - 119 - 154 - 157 - 162) ou la biopsie osseuse (36 - 86) mettent en évidence un envahissement médullaire plasmocytaire, qui permet d'affirmer le diagnostic.

.../...

L'importance de l'infiltration plasmocytaire n'est pas chiffrée dans tous les cas de façon précise ; mais, même en tenant compte de la notion classique d'infiltration par plages focalisées, plutôt que par nappes diffuses, la proportion des plasmocytes dépasse toujours 20 %, chiffre limite qui permet de différencier la simple réaction plasmocytaire (à une connectivite, à une infection virale, etc...) du myélome vrai (33).

De plus, l'étude descriptive des plasmocytes montre constamment leur caractère atypique ou même franchement malin : immaturité nucléaire et/ou cytoplasmique, pléiomorphisme accru, mitoses fréquentes... Certains auteurs estiment en effet que le diagnostic de myélome dépend autant de cet aspect qualitatif que de l'aspect quantitatif précédemment évoqué (92).

Deux observations (20 - 162) font état d'une étude en microscopie électronique des plasmocytes malins.

En ce qui concerne notre malade (20), les caractères ultrastructuraux les plus nets sont représentés par l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, le polymorphisme des structures ergastoplasmiques, le réticulum apparaissant tantôt inexistant, tantôt développé, tantôt très dilaté, avec accumulation du produit de sécrétion, enfin la présence de grains de sécrétion polymorphes, tantôt très petits, tantôt plus volumineux et à tendance polyédrique (cf. photographie n° 5) (Professeur Agrégé P.A. BRYON). YOSHITAKE (162) rapporte l'existence en microscopie électronique de plasmocytes aux noyaux volumineux, nucléolés, excentrés, dont le cytoplasme renferme un réticulum endoplasmique lamellaire plus ou moins abondant et souvent distendu, un appareil de GOLGI assez différencié et des corps denses.

Ces différentes caractéristiques sont retrouvées dans la description très précise de l'ultrastructure de la cellule myélomateuse rapportée par MALDONADO en 1966 (100).

Lorsqu'elle est réalisée, (20 - 86 - 106 - 109 - 154 - 162), l'étude en immunofluorescence de la moelle osseuse, grâce à un anti-sérum anti IgE et/ou un antisérum anti-chaînes légères (kappa ou lambda), marqué à

.../...

l'isothiocyanate de fluorescéine ou à la rhodamine T, est constamment positive, prouvant le lien qui existe entre la prolifération plasmocytaire médullaire et l'accumulation sanguine de la protéine monoclonale.

Nous ferons une remarque à propos des "images acidophiles, granulaires, irrégulières ou parfois en petites plaques plus ou moins arrondies" (Docteur O. GENTILHOMME) observées en microscopie optique dans le cytoplasme de certains plasmocytes médullaires de notre patiente (GU.) et qui ont pu être interprétées comme des "granules de stockage" correspondant à l'accumulation locale de l'immunoglobuline monoclonale sécrétée. Mais il faut noter que, lors de l'étude en immunofluorescence, au sein des éléments fluorescents, ces images d'inclusions se retrouvent en négatif, ce qui va contre l'hypothèse précédente. La nature exacte de ces images n'a pu être précisée.

Le même problème a été rencontré lors de la description d'un myélome à chaînes légères kappa, associé à un syndrome de DE TONI-DEBRE.-FANCONI, dans lequel existaient des inclusions cristalloïdes plasmocytaires (104). Aucune antigénicité n'a pu être mise en évidence au niveau de ces structures cristalloïdes, en immunofluorescence, malgré l'emploi d'antisérums polyvalents et monospécifiques. Malgré cela, les auteurs pensent qu'il peut s'agir du stockage intraergastoplasmique d'un matériel immunoglobulinique dont l'antigénicité est masquée.

I) Une étude des sous-populations lymphocytaires dans le sang périphérique a été entreprise dans 3 observations (20 - 106 - 162).

On sait que, malgré un aspect assez monomorphe, la population lymphocytaire est très hétérogène, mais il n'y a pas de critère morphologique précis permettant de différencier les sous-populations : en effet, les études morphologiques, en microscopie électronique à balayage, qui semblaient montrer que les lymphocytes B (commandant l'immunité humorale) avaient une membrane villeuse, contrairement aux lymphocytes T (responsables de l'immunité cellulaire), n'ont pas été confirmées. Ce sont donc des critères fonctionnels qui ont permis de différencier les deux lignées, d'abord chez l'animal, puis chez l'homme.

.../...

La méthode la plus utilisée pour étudier l'appartenance des lymphocytes à l'une ou l'autre lignée, à côté de l'étude de leur réactivité vis-à-vis de diverses lectines mitogènes, repose sur la définition de leurs marqueurs membranaires. Ces marqueurs sont repérés sur la cellule grâce à des artifices expérimentaux tels que l'immunofluorescence ou l'immunocytoadhérence (c'est-à-dire la formation de "rosettes").

Les lymphocytes périphériques T murins possèdent des antigènes de membrane maintenant bien identifiés (Thy - Ly 1 - Ly 2 Ly 3 et, pour certains d'entre eux, I - J) ; chez l'homme, ces antigènes de membrane sont encore assez mal connus ; mais, dans les 2 espèces, existe un récepteur commun pour les hématies de mouton, permettant la constitution des rosettes "E" (E pour érythrocyte) qui n'existe pas à la surface des lymphocytes B ou des monocytes et qui permet ainsi la distinction des lymphocytes T au sein d'une suspension cellulaire hétérogène (161).

Les lymphocytes B murins se caractérisent par la présence de certains antigènes membranaires, comme les antigènes MBLA ou les antigènes I - a. Les antigènes de membrane propres aux lymphocytes B humains sont encore mal individualisés. Mais dans les deux espèces, on connaît bien certains récepteurs spécifiques des lymphocytes B, représentés par les immunoglobulines de membrane, que l'on peut mettre en évidence par exemple grâce à un antisérum spécifique.

Dans notre observation (20) l'étude des sous-populations lymphocytaires du sang périphérique a donc été réalisée par cytotoxicité avec des antisérums anti T et anti B et par étude de la formation spontanée des rosettes E - hématies de mouton : elle montre que le nombre des lymphocytes B et T est normal. L'étude en immunofluorescence prouve par ailleurs qu'il n'y a pas de clone lymphocytaire B porteur d'IgE de membrane.

Dans l'observation de MILLS (106) sur 2 550 lymphocytes périphériques par mm^3 , un nombre élevé de lymphocytes (880) possède des déterminants IgE kappa de surface, alors que la moyenne normale, d'après l'expérience des auteurs, se situe entre 20 et 100 chez l'adulte. Le nombre des lymphocytes T est normal ($1\,073/\text{mm}^3$).

.../...

Enfin, YOSHITAKE (162) retrouve également une "légère" augmentation des lymphocytes périphériques, ayant des déterminants epsilon de surface, mais il ne donne aucun chiffre.

Il paraît difficile de tirer des conclusions précises de ces quelques résultats.

J) Données biologiques concernant l'immunoglobuline monoclonale :

1°) Electrophorèse des protéines sériques :

- Le taux des protéines sériques totales est constamment supérieur à 80 grammes par litre (20 - 36 - 79 - 86 - 106 - 109 - 119 - 157 - 162), sauf dans l'observation de VLADUTIU (154) où sa diminution (51 g/l) se situe dans le cadre d'un syndrome néphrotique.

- Dans tous les cas, sauf celui de VLADUTIU (154), il existe un pic globulinique étroit, immédiatement évocateur de gammopathie monoclonale, migrant le plus souvent en position gamma (36 - 79 - 86 - 106 - 109 - 119 - 162), ou plus rarement, en position bêta (20 - 157).

Ces résultats ne diffèrent pas sensiblement des données habituelles de la littérature, puisque KYLE (92) retrouve un pic monoclonal, lors de l'électrophorèse des protéines sériques, dans 85 % des cas ; ce pic migre en position gamma dans 53 % des cas et en position bêta dans 21 % des cas.

2°) L'immunoélectrophorèse assure dans tous les cas le diagnostic de gammopathie à IgE. Les chaînes légères ne sont de type lambda que dans les deux premières observations rapportées dans la littérature (79 - 109) ; 10 fois, (20 - 36 - 86 - 106 - 119 - 142 - 151 - 154 - 157 - 162), puisque ce point est précisé également dans l'observation fragmentaire de STEFANI (142) et dans celle encore incomplète de VAERMAN (151), les chaînes légères sont du type kappa.

Cette proportion de chaînes légères kappa est nettement supérieure à celle observée dans le myélome en général, où la fréquence de chaînes kappa n'atteint que 60 % (92).

.../...

3°) Le dosage pondéral des immunoglobulines sériques montre, en ce qui concerne l'immunoglobuline monoclonale E, des taux assez variables, allant de 60 mg/100 ml (154) à 7 500 mg/100 ml (109), mais en tout cas toujours très supérieur au taux sérique d'IgE rencontré chez les sujets allergiques (0,5 mg/100 ml environ), et à plus forte raison, chez les sujets normaux (0,01 à 0,05 mg/100 ml, comme nous l'avons déjà signalé).

Le taux sérique des immunoglobulines résiduelles (polyclonales) est constamment abaissé dans les observations où il est rapporté (20 - 36 - 79 - 86 - 106 - 109 - 154 - 157 - 162) .

Il s'agit là d'une constatation habituelle lors des gammopathies monoclonales malignes, par opposition aux gammopathies monoclonales bénignes, que l'on explique actuellement par la sécrétion d'une substance (appelée "chalone") inhibant la formation des lymphocytes B et des plasmocytes responsables de l'élaboration des immunoglobulines normales de toute spécificité (126). Les cellules myélomateuses, qui produisent cette chalone, sont moins sensibles à ses effets que les clones normaux.

4°) La protéine de BENCE JONES a été recherchée par les méthodes classiques basées sur sa thermosolubilité dans 11 observations (20 - 36 - 79 - 86 - 106 - 109 - 119 - 151 - 154 - 157 - 162) : elle est présente 5 fois (79 - 109 - 119 - 154 - 162) mais sur les 6 cas trouvés négatifs avec cette méthode, 2 fois (36 - 157), l'immunoélectrophorèse urinaire identifie la présence de chaînes légères du même type que celles de la protéine monoclonale sérique, aux taux respectifs de 10 mg/100 ml (36) et de 40 mg/100 ml (157) .

La protéine de BENCE JONES urinaire est mise en évidence par le test thermique dans 49 % de l'ensemble des myélomes de KYLE (92), c'est-à-dire dans un pourcentage de cas très voisin du nôtre.

5°) Etude structurale et métabolique de l'IgE monoclonale : Une telle étude n'a pas été rapportée dans toutes les observations de myélomes à IgE, mais il faut tenir compte du fait que beaucoup de résultats restent à publier car il s'agit de travaux très longs à réaliser.

.../...

a) Sur le plan structural :

* Toutes les études entreprises, dont celles de JOHANSSON et BENNICH sont de loin les plus complètes (11 - 12 - 13 - 15 - 79), aboutissent à la définition maintenant bien admise de la structure de l'IgE, telle que nous avons pu la présenter dans la première partie de ce travail.

Il s'agit d'une glycoprotéine dont le poids moléculaire se situe autour de 200 000 daltons : JOHANSSON (79) le situe à 196 000 ; KNEDEL (86) l'estime entre 160 000 et 200 000, et CREYSSEL estime celui de l'IgE (Gu) à 202 000.

La constante de sédimentation est voisine de 8 svedbergs : 8,2 pour JOHANSSON (79) ; 7,95 pour STEFANI et col. (108).

Le contingent glucidique représente environ 12 % de l'ensemble de la molécule : 10,7 % pour JOHANSSON, 12,10 % pour OGAWA et 12,75 % pour STEFANI (108).

* La structure antigénique de toutes les IgE monoclonales paraît très voisine, puisque de nombreuses études comparatives ont été faites en immunodiffusion, vis-à-vis d'un anti-sérum anti IgE (préparé habituellement à partir de l'IgE (N.D.) ou de l'IgE (P.S.) et il y a toujours identité des lignes de précipitation obtenues, avec quelquefois un éperon supplémentaire, témoignant de l'existence de déterminants antigéniques idiotypiques possédés par une seule des immunoglobulines testées.

* Si l'on excepte l'observation n°4 (142) pour laquelle la nature des 3 acides aminés N.terminaux de la chaîne légère kappa a été déterminée (et qui est caractéristique du sous-groupe I) (108), une seule analyse séquentielle sérieuse a été rapportée par BENNICH - JOHANSSON, VON BAHR-LINDSTROM et KARLSSON (16) concernant l'Ig (ND) : elle donne la nature des 547 acides aminés de la chaîne epsilon, et leur séquence exacte. La structure primaire de la portion variable des chaînes lourdes permet de classer ces dernières dans le sous-groupe VHI. La structure de la chaîne légère lambda n'a pas été déterminée complètement, mais la séquence des 55 premiers acides aminés est donnée, permettant de définir l'appartenance au sous-groupe V λ II.

.../...

Enfin, la composition exacte des six chaînes oligosaccharidiques est également précisée.

*L'analyse séquentielle de la portion variable des chaînes lourdes et légères de l'IgE de notre malade est actuellement en cours (Docteur P. ARNAUD - Laboratoire Central de Biochimie B - Hôpital Edouard Herriot - LYON).

b) Sur le plan biologique :

L'existence d'une activité anticorps de l'IgE monoclonale a été recherchée dans 3 publications (20 - 84 - 106) ; sachant que l'IgE correspond aux réagines de l'hyper-sensibilité immédiate, et connaissant la multiplicité des allergènes possibles, il était en effet logique d'entreprendre une telle étude.

JOHANSSON (84) a fait un essai de sensibilisation cutanée passive, chez son malade (N.D.) en mars 1968, en utilisant un sérum contenant des "réagines" aux squames de cheval. L'administration secondaire de l'allergène n'a entraîné aucune réaction cutanée, ce qui prouve que l'IgE monoclonale n'a aucune affinité pour l'allergène utilisé, et qu'elle a un effet bloquant vis-à-vis des réagines injectées initialement au niveau des cellules-cibles (136).

MILLS (106) n'a pu mettre en évidence aucune activité anticorps de l'IgE monoclonale de son patient F.K., en réalisant un RAST (160) vis-à-vis d'une batterie d'allergènes (préparation pollinique faite de douze herbes différentes, dermatophagoïdes farinag, dermatophagoïdes pteronyssinus, allergène de ricin). De plus, comme ce malade était porteur d'une hypothyroïdie avec présence d'anticorps antithyroglobuline, une éventuelle activité antithyroïdienne de l'IgE a été recherchée, avec, là aussi, un résultat négatif.

En ce qui nous concerne, une activité anticorps éventuelle de l'IgE (GU) a été recherchée (Docteur R. TRAN), mais s'est avérée strictement négative vis-à-vis de tous les antigènes testés : aspergillus fumigatus, aspergillus flavus, aspergillus

.../...

nidulans, aspergillus niger, candida albicans A, déjections de poulet, de pigeon, de perruche, de tourterelle, micropolyspora faeni, moisissures variées (pénicillium, alternaria, trichothecium, fusarium) et poussières de maison.

On doit donc conclure à l'absence d'activité anticorps évidente de l'immunoglobuline myélomateuse, contrairement à ce qui a pu être décrit à propos d'immunoglobulines monoclonales d'autres classes (41).

c) Sur le plan métabolique :

A notre connaissance, deux études métaboliques seulement ont été réalisées, à l'heure actuelle, concernant l'IgE dans le cadre d'un myélome : celle de WALDMANN (156) concernant l'IgE (P.S.), et celle de LASNE (93) concernant l'IgE (GU).

Nous ne ferons pas le rappel des méthodes, déjà exposées dans le résumé des observations de myélome à IgE de la littérature. Elles utilisent dans les deux cas, des protéines radio-iodées selon la méthode de Mac FARLANE (34).

Les résultats obtenus par WALDMANN (156) sont les suivants :

- Taux sérique de l'IgE : 4 200 mg/ml.
- Pool circulant total : 1,7 g/kg (poids 91 kg).
- Taux de synthèse : 270 mg/kg/jour.
- Demi-vie : 5,1 jours.
- Taux de catabolisme (FCR) : 16 % du pool intravasculaire par jour.

Les résultats qui seront prochainement publiés par LASNE (93) sont les suivants :

- Taux sérique de l'IgE : 320 mg/100 ml.
- Pool circulant plasmatique : 5,89 g (soit 0,1 g/kg).
- Volume de dilution : 1,843 litre.

.../...

- Répartition à l'équilibre :
18 % plasmatiques, 82 % extraplasmatiques.

- Demi-vie déterminée par méthode
plasmatique : 6,25 jours ; par comptage
corporel : 5,9 jours (142 heures).

- F.C.R. : 11 % du pool circulant
par jour. Les résultats des deux auteurs sont
donc assez superposables, mais il est surtout
intéressant de comparer ces valeurs à celles
rencontrées chez les sujets normaux, et dont
nous avons déjà fait état dans la première
partie de ce travail (76 - 156), en remarquant
qu'elles individualisaient très nettement
l'IgE au sein des autres immunoglobulines :

- Taux sérique : 100 à 500 ng/ml
(0,01 à 0,05 mg/100ml).

- Pool circulant total moyen :
4,1 µg/kg.

- Pool intravasculaire moyen :
41 %.

- Demi-vie : 2,7 jours.

- Taux de catabolisme : 94 % du
pool intravasculaire par jour.

- Taux de synthèse : 3,8 µg/kg/
jour.

Les résultats ci-dessus montrent
que, contrairement à ce que l'on pourrait
attendre, le taux de catabolisme de l'IgE
diminue, et la demi-vie augmente, lorsque
la concentration sérique augmente (en
raison de l'excès de synthèse, dans le cas
précis du myélome).

La comparaison de l'ensemble de
ces données amène maintenant à envisager les
relations qui existent entre la concentration
sérique des immunoglobulines et leur taux
de catabolisme, pour chacune des cinq clas-
ses d'immunoglobulines connues chez l'homme
(156).

1°) En ce qui concerne l'IgA et l'IgM, le
taux de catabolisme est indépendant de la
concentration sérique, c'est-à-dire que le
FCR et la demi-vie sont identiques chez les

.../...

individus normaux témoins, chez les malades hypogammaglobulinémiques, et chez les patients ayant des taux sériques très élevés (WALDENSTROM, myélome à IgA).

2°) Dans le cas de l'IgG, le taux de catabolisme varie en fonction de la concentration sérique. Si la concentration en IgG augmente (par production endogène ou injection), le catabolisme augmente, jusqu'à une concentration limite. Chez l'homme, le pourcentage du pool intravasculaire d'IgG catabolisé chaque jour, varie de 2 % (hypogammaglobulinémies sévères), jusqu'à 16 à 18 % (myélomes à IgG).

Pour expliquer cette relation concentration - catabolisme, on a émis l'hypothèse qu'il existe un système de protection de l'IgG spécifique et saturable. Dans la fraction du pool circulant qui subit le catabolisme, un certain nombre de molécules d'IgG, se fixent à des récepteurs de "protection" spécifiques, mais en nombre limité. Ces molécules fixées retournent ultérieurement dans le pool circulant, alors que les molécules non fixées sont directement dégradées. A basses concentrations d'IgG, la plus grande partie des molécules ~~se~~ est protégée, et la durée de vie est longue, alors qu'à concentrations élevées, c'est l'inverse qui se produit.

3°) Dans le cas de l'IgD, la relation entre catabolisme et concentration sérique est inversement proportionnelle. Les résultats précédents sont en faveur de ce type de relation, en ce qui concerne l'IgE. Lorsque la concentration sérique de l'IgE augmente, le catabolisme diminue et la demi-vie augmente.

La raison de cette relation concentration - catabolisme a été recherchée, en tenant compte des propriétés biologiques spéciales de ce type d'immunoglobuline. Il est possible que la fixation de l'IgE à la surface de ses cellules-cibles gouverne une voie catabolique particulière. Le taux de catabolisme très élevé de l'IgE, dans les conditions normales, s'expliquerait en admettant qu'il existe deux mécanismes distincts de dégradation, l'un commun à toutes les immunoglobulines et l'autre propre à l'IgE, nécessitant au préalable la liaison spécifique de l'IgE à ses cellules-cibles. Chez les patients porteurs de myélome à IgE, le faible taux de catabolisme s'expliquerait par le fait que les récepteurs de

.../...

surface seraient saturés par l'excès d'IgE présente, et que la seule voie catabolique disponible pour l'IgE serait alors la voie commune, valable pour toutes les immunoglobulines.

Il est d'ailleurs frappant de remarquer, qu'aux hautes concentrations sériques, les valeurs du taux de catabolisme et de la demi-vie de l'IgE se rapprochent beaucoup des valeurs caractérisant le métabolisme des autres classes d'immunoglobulines.

Ainsi l'IgE, qui apparaît déjà, dans les conditions normales, comme une immunoglobuline très particulière, par sa demi-vie très courte, son taux de catabolisme très élevé et son taux de synthèse bas, continue à se singulariser dans des conditions pathologiques, puisque les mécanismes de régulation contrôlant son métabolisme évoluent dans un sens qui va encore aggraver la situation anormale qui a déclenché leur mise en jeu, alors qu'en général les mécanismes de régulation ont pour effet la correction de la perturbation initiale.

VI) Evolution et traitement :

Le caractère répondant ou non de l'affection au traitement, ne peut être apprécié dans les observations 4 (142) et 11 (151), faute de documentation assez précise, ni dans l'observation de VLADUTIU (154), le malade étant décédé brutalement d'une hémorragie cérébrale 5 semaines après que le diagnostic ait été porté.

La durée de la survie peut être précisée 6 fois (36 - 79 - 86 - 109 - 119 - 162) ; elle est respectivement de 11 - 36 - 24 - 12 - 6 et 17 mois.

Bien qu'il soit difficile de conclure sur un nombre de cas aussi restreint, il semblerait que le pronostic du myélome à IgE soit assez défavorable, puisque la durée de survie atteint rarement 2 ans, alors que la médiane de survie de l'ensemble des myélomes se situe à l'heure actuelle à 24 mois, selon ALEXANIAN.

La cause du décès est connue 7 fois ; deux fois, il s'agit d'une complication neurologique centrale : hémorragie cérébrale (154), hémiplégie (119) ; deux fois, c'est une insuffisance rénale grave, isolée (151) ou associée à une pneumopathie (162) ; une fois, une infection intercurrente non précisée (86) est en cause ; deux fois enfin, les malades sont décédés dans un tableau leucémique particulier, sur lequel nous reviendrons (79 - 109).

.../...

Trois patients restaient vivants lors des dernières publications les concernant, avec des délais de survie atteignant respectivement 15 mois (157) (en septembre 76), 39 mois (106) (en octobre 77) et 23 mois (20) (en septembre 78).

Deux points doivent être discutés en ce qui concerne les modalités évolutives des myélomes à IgE :

A) L'influence de la thérapeutique antimitotique :

Qu'elle soit à base de cyclophosphamide dans un cas (79) ou de melphalan, dans tous les autres cas (20 - 36 - 86 - 106 - 109 - 119 - 154 - 157 - 162), elle a toujours permis d'obtenir une rémission clinique et une amélioration biologique significative, avec notamment disparition du pic monoclonal et/ou diminution d'au moins 50 % du taux sérique du composant monoclonal.

Cependant, la thérapeutique paraît impuissante à prévenir la survenue à plus ou moins court terme d'une rechute, comme c'est le cas dans tous les types de myélome. On s'oriente donc, à l'heure actuelle, vers la recherche de paramètres qui permettent de mieux apprécier l'efficacité réelle de la chimiothérapie, et de détecter plus précocement la survenue d'une rechute. Ces paramètres seront peut-être apportés par les études de cinétique des plasmocytes myélomateux, dont les bases théoriques reposent sur les travaux de SALMON (125).

Les techniques employées utilisent une étude in vitro qui permet d'évaluer la quantité d'immunoglobuline sécrétée par les plasmocytes pour un sujet donné et une étude in vivo qui évalue la quantité totale d'immunoglobuline sécrétée par unité de temps. La confrontation des résultats permet de déduire la quantité de plasmocytes constituant le clone (123).

A partir d'un seuil au-dessous duquel le clone plasmocytaire ne peut être détecté chez l'homme et qui correspond à $2 \cdot 10^{10}$ cellules (soit environ 20 grammes de tissu plasmocytaire), la courbe de croissance plasmocytaire se fait selon un mode non pas exponentiel, mais, en raison de pertes cellulaires importantes, selon un mode appelé gompertzien : la croissance se

.../...

ralentissant progressivement, le temps de doublement qui était initialement de 1 à 3 jours (valeur déterminée par extrapolation), atteint 4 à 6 mois, au moment de la découverte clinique du myélome.

La caractéristique essentielle d'une tumeur plasmocytaire maligne est d'obéir à une croissance de ce type, sans atteindre spontanément un plateau (134).

L'effet de la chimiothérapie, à base d'alcoylants en général, est de permettre l'obtention d'un infléchissement de la courbe de croissance, aboutissant à la constitution d'un plateau (127) ; à ce moment-là, la destruction cellulaire thérapeutique équilibre la production tumorale, et le clone plasmocytaire reste à un nombre de cellules constant, compatible avec la vie. Comme le taux de sécrétion pour un clone donné reste constant tout au long de l'évolution, on obtient également un plateau en ce qui concerne les valeurs du taux sérique du composant immunoglobulinique monoclonal.

C'est ce que nous avons observé chez notre malade (GU) d'octobre 1977 à janvier 1978, période pendant laquelle le taux sérique d'IgE est resté remarquablement constant à 40 mg/100ml.

Des études de cinétique tumorale ont été réalisées à propos de 3 myélomes à IgE : celui d'OGAWA (124), celui de MILLS (106) et celui de YOSHITAKE (162). Nous avons déjà fait état des différents résultats, au moment du rappel des observations ; nous n'y reviendrons pas, d'autant que les calculs de MILLS sont fondés sur une approximation inexacte (taux de catabolisme de l'IgE indépendant de la concentration sérique), et que ceux de YOSHITAKE ne concernent que les plasmocytes périphériques et non pas l'ensemble des cellules myélomateuses.

Quant à OGAWA (124), il estime que ces mesures de cinétique tumorale sont sans doute plus utiles pour prévoir une rémission, une rechute, la durée de la survie ou l'efficacité réelle d'une thérapeutique, que les approximations faites à partir des résultats d'électrophorèses sériques répétées, surtout si des plasmaphérèses sont nécessaires. Le seul problème qui persiste est leur réalisation en pratique courante.

Nous voudrions encore faire deux commentaires sur l'évolution et le traitement, à propos du cas de notre patiente (GU) :

.../...

1°) Les courbes de cinétique tumorale montrent que, lorsqu'une réduction tumorale importante est trop rapidement obtenue, c'est-à-dire en moins de deux mois, la durée de la rémission obtenue et celle de la survie globale sont plus courtes que chez les patients qui répondent plus lentement à la thérapeutique. Dans ces cas, en effet, la fraction de cellules myélomateuses en croissance est élevée ; elle est sensible à la chimiothérapie, mais elle est responsable d'une rechute plus précoce. Ainsi donc, dans le cas de Mme GU, la précocité et l'importance de la réponse, jugée sur le taux pondéral d'IgE sérique, laissaient prévoir la rechute qui s'est manifestée début juillet 78, malgré la qualité des contrôles biologiques obtenus entre octobre 77 et janvier 78.

2°) En raison de certains travaux tendant à prouver que la poursuite d'un traitement anti-mitotique ne réduit plus le volume tumoral résiduel (18 - 127) et que l'adjonction d'un traitement d'entretien après rémission n'améliore pas la survie (2), la décision a été prise en janvier 1978, d'espacer les cures de melphalan jusque là régulièrement administrées toutes les six semaines.

On peut donc se demander, malgré tout, si l'arrêt du traitement n'a pas été un facteur de rechute.

B) La survenue d'emblée ou en cours d'évolution, d'une leucémie à plasmocytes, 4 fois sur 12 observations de myélomes à IgE (79 - 109 - 151 - 162) (soit 3 hommes et 1 femme), ce qui, en raison du petit nombre d'observations disponibles ne peut être qualifié de "statistiquement significatif", mais n'en reste pas moins très surprenant.

En effet, les numérations-formules sanguines initiales des patients de JOHANSSON (79), d'OGAWA (109) et de YOSHITAKE (162) permettent d'affirmer d'emblée la leucémie à plasmocytes, puisqu'il existe respectivement 61 %, 65 % et 27 % de plasmocytes et/ou plasmoblastes circulants. Cette plasmocytose périphérique diminue lors des phases de rémission, augmente à nouveau lors des rechutes, et les deux premiers malades cités (79 - 109) décèdent dans un tableau leucémique majeur (avec 96 % de plasmocytes et plasmoblastes circulants dans le cas de JOHANSSON). Le troisième malade (162) est décédé dans un tableau d'insuffisance rénale associée à une pneumopathie, sans que l'évolution de la plasmocytose périphérique initiale ait été précisée.

.../...

En ce qui concerne la malade de VAERMANN (151), les renseignements qui nous ont été fournis jusqu'à présent, ne permettent pas de discussion précise, puisque nous savons seulement que le sang périphérique contient de "nombreux" plasmocytes, parfois anarchiques, colorables par l'antisérum anti IgE fluorescent.

Ces quatre cas paraissent bien correspondre au tableau de la leucémie à plasmocytes, entité connue depuis 1904 (37), dont les rapports avec le myélome multiple ont été longtemps discutés, et qui se définit surtout par l'existence dans le sang circulant de plasmocytes atypiques semblables à ceux qui envahissent la moëlle osseuse. Le seuil pathologique est en général fixé à 10 %, car il a ensuite été prouvé que des plasmocytes circulants pouvaient se voir (en nombre toujours infime) dans d'authentiques myélomes multiples (43). Pourtant la valeur limite adoptée par OGAWA, lorsqu'à propos du tableau hématologique de son patient P.S., il fait la revue des myélomes vus les 10 années précédentes à la Dartmouth Medical School (Hanover) (109), est située à 5 % seulement.

Il s'agit d'une affection très rare, puisque CREYSSEL (31), en reprenant une série de 463 malades ayant un composant monoclonal sérique, ne retrouve que 9 leucémies à plasmocytes, soit 1,9 %. Cette rareté explique sans doute que la leucémie à plasmocytes n'ait fait que rarement l'objet d'études détaillées, en dehors de celle de PRUZANSKI en 1969 (116)), qui essaie de préciser les points particuliers la différenciant du myélome. Depuis, le récent travail de CORDIER (29), a confirmé ces points qui sont essentiellement :

. Sur le plan clinique : la fréquence supérieure de l'hépatomégalie (50 %), de la splénomégalie (45 %) et des adénopathies (25 %) ;

. Sur le plan radiologique : la relative rareté des lésions ostéolytiques (60 %) ;

. Sur le plan biologique : l'importance de l'anémie, (le taux moyen d'hémoglobine étant de 7,4 g/100 ml) ; l'infiltration diffuse (et non focale), de la moëlle osseuse par les plasmocytes malins ; le degré d'envahissement est variable (de 10 à 92 %), mais reste en moyenne de l'ordre de 70 %. L'isotypie lambda prédominante des chaînes légères du composant monoclonal explique la fréquence de la protéinurie de BENICE JONES.

.../...

. Sur le plan évolutif enfin et surtout : la brièveté de la survie moyenne qui est de 4,8 mois à partir de l'apparition des premiers symptômes, et le caractère absolument rebelle aux thérapeutiques proposées.

Mais d'un autre côté, et contrairement à ce qui a pu être avancé, il ne semble pas que la leucémie à plasmocytes se caractérise par l'immaturité des cellules malignes, car il est maintenant bien démontré que les anomalies immunoglobuliniques observées au cours de cette maladie et au cours du myélome multiple sont de même fréquence et de même type.

Il semble donc que, malgré quelques différences, leucémie à plasmocytes et myélome multiple soient deux formes de la même maladie, justifiant leur regroupement au sein d'une entité commune, celle des "dyscrasies immunocytaires".

Si nous examinons à nouveau nos quatre observations sous l'angle de la leucémie à plasmocytes, telle qu'elle vient d'être définie, nous constatons qu'elles correspondent au tableau proposé, pour ce qui est :

- de la fréquence des lésions ostéolytiques radiologiques : totalement absentes pendant toute la durée de l'évolution dans deux cas (79 - 109), discrètes une fois (162) ;
- de la présence d'une anémie importante, avec taux d'hémoglobine nettement inférieur à 8 g/100 ml deux fois (109 - 162) et voisin de 10 g une fois (79) ; de la fréquence d'une PBJ urinaire absente 1 fois sur 4 seulement (151) ;
- du caractère massif de l'envahissement médullaire par les plasmocytes malins (79 - 109 - 162).

Enfin les données de l'autopsie réalisées deux fois (79 - 109) sont très en faveur d'un processus de type leucémique, avec infiltration plasmocytaire diffuse du squelette (malgré l'absence de lésions radiologiques), du foie, de la rate, des ganglions et des reins.

Mais elles en diffèrent en ce qui concerne les données cliniques (hépatomégalie modérée : deux fois ; splénomégalie discrète : une fois ; adénopathies jamais rencontrées), et surtout les données évolutives, puisque la survie la plus brève est de 12 mois (109) et que la plus longue a dépassé 3 ans (79).

.../...

Quoi qu'il en soit, l'existence d'un tableau hématologique de leucémie à plasmocytes dans 4 observations de myélome à IgE, nous a paru mériter un développement, car elle constitue une modalité évolutive exceptionnelle pour une maladie elle-même très rare.

Il nous faut d'ailleurs signaler in fine que cette rareté du myélome à IgE n'est peut-être qu'apparente car, si quatre cas seulement ont été publiés entre 1967 et 1975, huit viennent de l'être depuis 1976. Grâce à la réalisation d'anti-sérums spécifiques, à partir des premiers cas rapportés, on pourrait voir le nombre de myélomes de ce type se multiplier dans les années à venir, la rareté actuelle tenant peut-être simplement à l'absence de moyens simples de détection du composant monoclonal.

C O N C L U S I O N S .

En nous basant sur les 12 observations antérieurement rapportées ou en cours de publication, dont une personnelle, nous nous sommes efforcés, après avoir effectué un rappel général concernant les immunoglobulines E, de préciser l'aspect du myélome à IgE, dans la mesure où le permet l'analyse d'un nombre aussi restreint de cas connus.

Sa répartition selon le sexe et l'âge est identique à celle rencontrée dans les autres formes de myélome. Son caractère exceptionnel mérite sans doute d'être nuancé, car si 4 cas seulement ont été publiés, entre 1967 et 1975, 8 cas ont été diagnostiqués au cours de ces 2 dernières années. Malgré sa rareté, il représente la totalité des gammopathies monoclonales IgE, dont aucun cas d'apparence idiopathique, ou dans le cadre d'une autre affection, n'a été jusqu'à maintenant signalé.

Autant que puisse le laisser présager une aussi courte série, il semble que le myélome à IgE ait volontiers une traduction clinique inhabituelle, marquée dans 4 cas par l'existence d'une leucose à plasmocytes et dans 2 cas par des lésions osseuses de type condensant. De l'étude des examens biologiques standard, paraît se dégager une sévérité particulière, marquée notamment par le taux extrêmement élevé de la vitesse de sédimentation globulaire, l'intensité de l'anémie et la fréquence de la thrombopénie. Effectivement, la durée de survie paraît plus courte que dans les autres formes de myélome, bien qu'une réponse initialement favorable au traitement soit constamment obtenue.

Les principales caractéristiques du composant monoclonal, en dehors de son antigénicité particulière, résident dans les notions suivantes :

.../...

1) accessoirement, fréquence anormalement élevée de chaînes légères kappa, retrouvées dans 10 observations ;

2) surtout, comportement métabolique original de la protéine monoclonale dont la demi-vie augmente avec le taux, ce qui ne fait qu'aggraver la perturbation créée par l'excès de synthèse, et traduit l'existence d'une voie de dégradation spécifique saturable ;

3) enfin, absence d'activité anticorps, alors que les IgE normales qui correspondent aux "réagines" classiques, ont d'innombrables capacités de cet ordre.

Le Directeur de l'U.E.R. LYON NORD
Professeur Agrégé J.P. NEIDHART

Le Président de la Thèse
Professeur E. LEJEUNE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 5 SEPTEMBRE 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard
Professeur D. GERMAIN

2

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALEXANIAN R. - BALCERZAK S. - BONNET J.D. - GEHAN E.A. - HAUT A. - HEWLETT J.S. - MONTO R.W. : Prognostic factors in multiple myeloma. Cancer - 1975 - 36 - 1192 - 1201.
- 2 - ALEXANIAN R. - BALCERZAK S. - HAUT A. - HEWLETT J.S. - GEHAN E.A. (for the Southwest Oncology Group) : Remission maintenance therapy for multiple myeloma. Arch. Intern. Med. 1975 - 135 - 147 - 152.
- 3 - ANDERSEN B.R. - VANNIER W.E. : The sedimentation properties of the skin-sensitizing antibodies of ragweed - sensitive patients - J. Exp. Med. 1964 - 120 - 31 - 43 -.
- 4 - ARBESMAN C.E. - ITO K. - WYPYCH J.I. - WICHER K. : Measurement of serum IgE by a one step single radial radio-diffusion method. J. Allergy Clin. Immunol. 1972 - 49 - 72 - 80.
- 5 - AUGUSTIN R. - CHANDRADASA K.D. : IgE levels and allergic skin reactions in cancer and non cancer patients. Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol. 1971 - 41 - 141 - 143.
- 6 - BACH M.K. - BRASHLER J.R. - BLOCH K.J. - AUSTEN K.F. : in AUSTEN and BECKER - The biochemistry of the acute allergic reactions - p. 65 (Blackwell, Oxford 1971).
- 7 - BACH M.K. - BRASHLER J.R. : On the nature of the presumed receptor for IgE on mast cells.
I - The effect of sialidase and phospholipase C treatment on the capacity of rat peritoneal cells to participate in IgE - mediated, antigen - induced histamine release in vitro. J. Immunol. 1973 - 110 - 1599 - 1608.
- 8 - BENGTTSSON U. - LARSSON O. - LINDSTEDT G. - SVALANDER C. : Monoclonal IgG - cryoglobulinemia with secondary development of glomerulonephritis and nephrotic syndrome. Quart. J. Med. 1975 - 44 - 491 - 503.

- 9 - BENNICH H. - ISHIZAKA K. - JOHANSSON S.G.O. - ROWE D.S. - STANWORTH D.R. - TERRY W.D. : Immunoglobulin E : A new class of human immunoglobulin. Immunology - 1968 - 15 - 323 - 324.
- 10 - BENNICH H. - ISHIZAKA K. - JOHANSSON S.G.O. - ROWE D.S. - STANWORTH D.R. - TERRY W.D. : Une nouvelle classe d'immunoglobuline humaine, l'IgE. Bull. Org. Mond. Santé. 1968 - 38 - 479 - 480.
- 11 - BENNICH H. - JOHANSSON S.G.O. : Studies on a new class of human immunoglobulins.
II - Chemical and physical properties - in Gammaglobulins structure and control of biosynthesis. p. 189 - 205 - Edit. J. Killander. Wiley Interscience Publishers. New York 1968.
- 12 - BENNICH H. - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. - JOHANSSON S.G.O. : A comparative antigenic study of gammaE-globulin and myeloma IgND. J. Immunol. 1969 - 102 - 826 - 831.
- 13 - BENNICH H. - JOHANSSON S.G.O. : Structure and function of human immunoglobulin E. Adv. Immunol. 1971 - 13 - 1 - 55.
- 14 - BENNICH H. - DORRINGTON K. : Structure and conformation of immunoglobulin E ; in ISHIZAKA and DAYTON - Biological role of the immunoglobulin E system p. 19 (National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda 1972).
- 15 - BENNICH H. BAHR-LINDSTRÖM H. (Von) : Structure of immunoglobulin E ; in BRENT and HOLBORROW Prog. Immunol. vol. 1, p. 49 (North - Holland, Amsterdam 1974).
- 16 - BENNICH H. - JOHANSSON S.G.O. - BAHR - LINDSTRÖM H. (Von) - KARLSSON T. : Function and structure of immunoglobulin E. Nobel Symposium 33 - March 1976.
- 17 - BERG T. - JOHANSSON S.G.O. : Immunoglobulin levels during childhood, with special regard to IgE. Acta Paediat - Scand. 1969 - 58 - 513 - 524.
- 18 - BERGSAGEL D.E. : The treatment of plasma-cell myeloma. Br. J. Haematol - 1976 - 33 - 443 - 449.
- 19 - BORSOS T. - RAPP H.J. : Hemolysin titration based on fixation of the activated first component of complement : Evidence that

one molecule of hemolysin suffices to sensitize an erythrocyte. J. Immunol. 1965 - 95 - 559 - 566.

- 20 - BOUVIER M. - CREYSSEL R. - LEJEUNE E. - COEUR P. - DAUMONT A. : Aspect clinique du myélome IgE. A propos d'une observation personnelle et d'une revue de la littérature. Rev. Rhum. 1978 - 45 - 185 - 192.
- 21 - BRUTTMANN G. : L'hypersensibilité humorale en allergologie. Cah. Med. 1977 - 3 - 83 - 93.
- 22 - CALLERAME M.L. - CONDEMI J.J. : Demonstration of IgE on human skin mast-cells using anti-Ig¹²⁵ I and refined light microscopy. Am. J. Clin. Pathol. 1974 - 62 - 823 - 829.
- 23 - CANN J.R. - LOVELESS M. H. : Biophysical characterization of reaginic and blocking sera. J. Allergy. 1957 - 28 - 379 - 391.
- 24 - CENTIFANTO Y.M. - KAUFMAN H.E. : A simplified method for measuring human IgE. J. Immunol 1971 - 107 - 608 - 609.
- 25 - CLAMP J.R. : Some aspects of the first recorded case of multiple myeloma. Lancet. 1967 - 2 - 1354 - 1356.
- 26 - COCA A.F. - GROVE E.F. : Studies in hypersensitiveness. A study of atopic reagins. J. Immunol. 1925 - 10 - 445 - 464.
- 27 - COOMBS R.R.A. - HOWARD A.N. - MYNORS L.S. : A serological procedure theoretically capable of detecting incomplete and non precipitating antibodies to soluble protein antigens. Brit. J. Exp. Path. 1953 - 34 - 525 - 534.
- 28 - COOMBS R.R.A. - HUNTER A. - JONAS W.E. - BENNICH H. - JOHANSSON S.G.O. - PANZANI R. : Detection of IgE (IgND) specific antibody (probably reagin) to castor-bean allergen by the red - cell - linked - antigen - antiglobulin - reaction. Lancet. 1968 - 1 - 1115 - 1118.
- 29 - CORDIER J.F. : Les gammopathies monoclonales. Etude biologique et nosologique de 1563 cas personnels. Thèse - Lyon - 1977.
- 30 - COUREY R.W. : Osteoblastic lesions of unusual nature. J. Am. Med. Ass. 1972 - 219 - 377 - 378.

- 31 - CREYSSEL R. - GROULADE J. - FINE J.M. - BETUEL H. : Etude immunochimique de 463 sérums contenant une paraprotéine. In : Protides of the Biological Fluids. Edited by H. Peeters. Elsevier Publishing Company (Amsterdam) 1963 - 11 - 97 - 99.
- 32 - CREYSSEL R. - BOUVIER M. - DAUMONT A. : Myélome IgE. Un nouveau cas. Presse Med. 1977 - 6 - 962.
- 33 - FADEM R.S. : Differentiation of plasmocytic responses from myelomatous diseases on the basis of bone-marrow findings. Cancer - 1952 - 5 - 128 - 137.
- 34 - FARLANE A.S. (Mac) : Efficient trace-labelling of proteins with iodine. Nature Lond. 1958 - 182 - 53.
- 35 - FIREMAN P. - VANNIER W.E. - GOODMAN H. C. : The association of skin-sensitizing antibody with the β_2 A - globulins in sera from ragweed-sensitive patients. J. Exp. Med. 1963 - 117 - 603 - 620.
- 36 - FISHKIN B.G. - ORLOFF N. - SCADUTO L. C. - BORUCKI D.T. - SPIEGELBERG H. L. : IgE multiple myeloma. A report of the third case. Blood. 1972 - 39 - 361 - 367.
- 37 - FOA P. : Sulla produzione cellulare nell'inflamazione ed in altri processi analoghi specialmente in a cio che si riferisce alle plasmacellule. Folia Haematol. (Leipzig) 1904 - 1 - 166 - 167.
- 38 - FRICK O.L. - ISHIZAKA K. : Association of IgE with reaginic activity in sera from grass pollen and horse dander-sensitive individuals. J. Allergy. 1970 - 45 - 220 - 233.
- 39 - FROST H.M. : Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. Calc. Tiss. Res. 1969 - 3 - 211 - 237.
- 40 - GERBER M.A. - PARONETTO F. : IgE in glomeruli of patients with nephrotic syndrome. Lancet. 1971 - 1 - 1097 - 1099.
- 41 - GIBAUD A. - DORCHE G. - PONCET M.J. - CREYSSEL R. : Gamma G myeloma globulin with high activity in rubella-virus hemagglutination inhibition test. Rev. Europ. Etu-des Clin. et Biol. 1972 - 17 - 700 - 702.

- 42 - GILLESPIE E. - LICHTENSTEIN L.M. : Histamine release from human leucocytes : Studies with deuterium oxide, colchicine, and cytochalasin B. J. Clin. Invest. 1972 - 51 - 2941 - 2947.
- 43 - GINSBERG D.M. : Circulating plasma cells in multiple myeloma. A method for detection and review of the problem. Ann. Int. Med. 1962 - 57 - 843 - 846.
- 44 - GLEICH G.J. - JONES R.T. : Measurement of IgE antibodies by the radioallergosorbent test.
I - Technical considerations in the performance of the test. J. Allergy Clin. Immunol. 1975 - 55 - 334 - 345.
- 45 - GLEICH G.J. - JONES R.T. : Measurement of IgE antibodies by the RAST - II - Analyses of quantitative relationships in the test. J. Allergy Clin. Immunol. 1975 - 55 - 346 - 357.
- 46 - GONZALEZ-MOLINA A. - SPIEGELBERG H.L. : Binding of IgE myeloma proteins to human cultured lymphoblastoid cells. J. Immunol. 1976 - 117 - 1838 - 1845.
- 47 - GONZALEZ-MOLINA A. - SPIEGELBERG H.L. :
A subpopulation of normal human peripheral B-lymphocytes that bind IgE. J. Clin. Invest. 1977 - 59 - 616 - 624.
- 48 - GRABAR P. - WILLIAMS C.A. : Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines ; application au sérum sanguin. Biochim. Biophys. Acta. 1953 - 10 - 193 - 194.
- 49 - GREY H.M. - KOHLER P.F. - TERRY W.D. - FRANKLIN E.C. : Human monoclonal gamma G - cryoglobulins with antigammaglobulin activity. J. Clin. Invest. 1968 - 47 - 1875 - 1884.
- 50 - HALPERN G.M. - LEVY C. : Données actuelles sur les techniques de dosage des IgE. Allergie et Immunologie. 1972 - 2 - 91 - 109.
- 51 - HEREMANS J.F. - VAERMAN J.P. : β_2 A - globulin as a possible carrier of allergic reaginic activity. Nature-Lond. 1962 - 193 - 1091 - 1092.
- 52 - HUBSCHER T. - WATSON J.I. - GOODFRIEND L. : Target cells of human ragweed-binding antibodies in monkey skin.
II - Immunoglobulin nature of ragweed-binding antibodies with affinity for monkey skin mast cells. J. Immunol. 1970 - 104 - 1196 - 1204.

- 53 - HUMPHREY J.H. - PORTER R.R. : Reagin content of chromatographic fractions of human gammaglobulin. Lancet. 1957 - 1 - 196 - 197.
- 54 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. - CAMPBELL D.H. : The biological activity of soluble antigen-antibody complexes. II - Physical properties of soluble complexes having skin-irritating activity. J. Exp. Med. 1959 - 109 - 127 - 143.
- 55 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. - LEE E.H. - FUDENBERG H. : Immunochemical properties of human gamma A isoagglutinin. I - Comparisons with gamma G and gamma M globulin antibodies. J. Immunol. 1965 - 95 - 197 - 208.
- 56 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. : Physicochemical properties of human reaginic antibody. I - Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gamma A or gamma G globulin. J. Allergy. 1966 - 37 - 169 - 185.
- 57 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. - LEE E.H. : Physicochemical properties of human reaginic antibody. II - Characteristic properties of reaginic antibody different from human gamma A isohemagglutinin and gamma D globulin. J. Allergy. 1966 - 37 - 336 - 349.
- 58 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. - HORNBROOK M.M. : Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV - Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. J. Immunol. 1966 - 97 - 75 - 85.
- 59 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. - HORNBROOK M.M. : Physicochemical properties of human reaginic antibody. V - Correlation of reaginic activity with gamma E globulin antibody. J. Immunol. 1966 - 97 - 840 - 853.
- 60 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. : Identification of gamma E antibodies as a carrier of reaginic activity. J. Immunol. 1967 - 99 - 1187 - 1198.
- 61 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. - MENZEL A.E.O. : Physicochemical properties of human reaginic antibody. VI - Effect of heat on gamma E, gamma G and gamma A antibodies in the sera of ragweed-sensitive patients. J. Immunol. 1967 - 99 - 610 - 618.
- 62 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. - TERRY W.D. : Antigenic structure of gamma E globulin and reaginic antibody. J. Immunol. 1967 - 99 - 849 - 858.

- 63 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. : Human reaginic antibodies and immunoglobulin E. J. Allergy. 1968 - 42 - 330 - 363.
- 64 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. : Induction of erythema-wheal reactions by soluble antigen-gamma E antibody complexes in humans. J. Immunol. 1968 - 101 - 68 - 78.
- 65 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. : Physicochemical properties of human reaginic antibodies. VIII - Effect of reduction and alkylation of gamma E antibodies. J. Immunol. 1969 - 102 - 69 - 76.
- 66 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. - LEE E.H. : Biologic function of the Fc fragments of E myeloma protein. Immunochemistry. 1970 - 7 - 687 - 702.
- 67 - ISHIZAKA K. - TOMIOKA H. - ISHIZAKA T. : Mechanisms of passive sensitization. I - Presence of Ig E and Ig G molecules on human leucocytes. J. Immunol. 1970 - 105 - 1459 - 1467.
- 68 - ISHIZAKA T. - ISHIZAKA K. - BORSOS T. : Biological activity of aggregated gammaglobulin. IV - Mechanism of complement fixation. J. Immunol. 1961 - 87 - 433 - 438.
- 69 - ISHIZAKA T. - ISHIZAKA K. - SALMON S. - FUDENBERG H. : Biologic activities of aggregated gammaglobulin. VIII - Aggregated immunoglobulins of different classes. J. Immunol. 1967 - 99 - 82 - 91.
- 70 - ISHIZAKA T. - ISHIZAKA K. - BENNICH H. - JOHANSSON S.G.O. : Biologic activities of aggregated immunoglobulin E. J. Immunol. 1970 - 104 - 854 - 862.
- 71 - ISHIZAKA T. - TOMIOKA H. - ISHIZAKA K. : Degranulation of human basophil leucocytes by antigamma E antibody. J. Immunol. 1971 - 106 - 705 - 710.
- 72 - ISHIZAKA T. - SIAN C.M. - ISHIZAKA K. : Complement fixation by aggregated IgE through alternate pathway. J. Immunol. 1972 - 108 - 848 - 851.
- 73 - ISHIZAKA T. - SOTO C.S. - ISHIZAKA K. : Characteristics of complement fixation by aggregated IgE. J. Immunol. 1972 - 109 - 1290 - 1295.

- 74 - ISHIZAKA T. - SOTO C.S. - ISHIZAKA K. : Mechanisms of passive sensitization. III - Number of IgE molecules and their receptor sites on human basophil granulocytes. J. Immunol. 1973 - 111 - 500 - 511.
- 75 - ISHIZAKA T. - ISHIZAKA K. : Mechanisms of passive sensitization. IV - Dissociation of IgE molecules from basophil receptors at acid pH. J. Immunol. 1974 - 112 - 1078 - 1084.
- 76 - ISHIZAKA T. - ISHIZAKA K. : Biology of immunoglobulin E. Prog. Allergy. vol. 19 p. 60 - 121 - (Karger, Basel 1975).
- 77 - ISHIZAKA T. - OKUDAIRA H. - ISHIZAKA K. : Development of rat mast cells in vitro. Fed. Proc. (Fed. Am. Soc. exp. Biol.) Abstract 1975 - 34 - 1001.
- 78 - ITO K. - WICHER K. - ARBESMAN C.E. : Insoluble immunoadsorbents containing anti IgE : Removal of reaginic activity and subsequent elution. J. Immunol. 1969 - 103 - 622 - 624.
- 79 - JOHANSSON S.G.O. - BENNICH H. : Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunology. 1967 - 13 - 381 - 394.
- 80 - JOHANSSON S.G.O. : Serum IgND levels in healthy children and adults. Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol. 1968 - 34 - 1 - 8 -
- 81 - JOHANSSON S.G.O. - BENNICH H. - WIDE L. : A new class of immunoglobulin in human serum. Immunology. 1968 - 14 - 265 - 272.
- 82 - JOHANSSON S.G.O. - MELLBIN T. - VAHLQUIST B. : Immunoglobulin levels in ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). Lancet. 1968 - 1 - 1118 - 1121.
- 83 - JOHANSSON S.G.O. : BENNICH H. - BERG T. : The clinical significance of IgE. Progress in Clinical Immunology. Ed. by Schwartz. p. 192 - 1972.
- 84 - JOHANSSON S.G.O. : Communication personnelle.

- 85 - JONDAL M. - HOLM G. - WIGZELL H. : Surface markers on human T and B lymphocytes.
I - A large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep red blood cells. J. Exp. Med. 1972 - 136 - 207 - 215.
- 86 - KNEDEL M. - FATEH-MOGHADAM A. - EDEL H. - BARTL R. - NEUMEIER D. : Multiples myelom mit monoklonaler IgE gammopathie.
Dtsch. med. Wschr. 1976 - 101 - 496 - 499.
- 87 - KOCHWA S. - TERRY W.D. - CAPRA J.D. - RAND N.L. : Structural studies of immunoglobulin E - I - Physicochemical studies of IgE molecules. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971 - 190 - 49 - 70.
- 88 - KÖNIG W. - ISHIZAKA K. : Association of receptors for mouse IgE with the plasma membrane of rat mast cells.
J. Immunol. 1974 - 113 - 1237 - 1245.
- 89 - KOPP W.L. - KINNEY A.A.Jr (Mac) - WASSON G. : Blood volume and hematocrit value in macroglobulinemia and myeloma.
Arch. Intern. Med. 1969 - 123 - 394 - 396.
- 90 - KOROTZER J. - HADDAD Z.H. : In vitro detection of human IgE-mediated immediate reaction to pollens and penicillins, by a modified rat mast cells degranulation technique (RMCD).
J. Allergy Clin. Immunol. 1970 - 45 - 126 - 131.
- 91 - KULCZYCKI A. - METZGER H. : The interaction of IgE with rat basophilic leukemia cells. II - Quantitative aspects of the binding reaction. J. Exp. Med. 1974 - 140 - 1676 - 1695.
- 92 - KYLE R.A. : Multiple myeloma. A review of 869 cases.
Mayo Clin. Proc. 1975 - 50 - 29 - 40.
- 93 - LASNE Y - GUEY A. : Métabolisme de l'IgE. Etude dans un cas de myélome multiple. In Press.
- 94 - LAWRENCE D.A. - WEIGLE W.O. - SPIEGELBERG H.L. : Immunoglobulins cytophilic for human lymphocytes, monocytes and neutrophils. J. Clin. Invest. 1975 - 55 - 368 - 376.
- 95 - LEDDY J.P. - FREEMAN G.L. - LUZ A. - TODD R.H. : Inactivation of the skin-sensitizing antibodies of human allergy by thiols.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1962 - 111 - 7 - 12.

- 96 - LICHTENSTEIN L.M. : The role of cyclic AMP in inhibiting the IgE - mediated release of histamine. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971 - 185 - 403 - 412.
- 97 - LONGSWORTH L.G. - SHEDLOVSKY T. - INNES D.A. (Mac) : Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. J. Exp. Med. 1939 - 70 - 399 - 413.
- 98 - LOVELESS M.H. : Reagin production in a healthy male who forms no detectable β_2 A - immunoglobulins. Fed. Proc. (Fed. Am. Socs. exp. Biol.) Abstract. 1964 - 23 - 403.
- 99 - LOWBEER L. : Multiple myeloma with osteosclerosis. Am. J. Clin. Pathol. (Abstract) 1969 - 52 - 757.
- 100 - MALDONADO J.E. - BROWN A.L. - BAYRD E.D. - PEASE G.L. : Ultrastructure of the myeloma cell. Cancer. 1966 - 19 - 1613 - 1627.
- 101 - MANCINI G. - CARBONARA A.O. - HEREMANS J. F. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry. 1965 - 2 - 235 - 254.
- 102 - MARTINEZ-MALDONADO M. - YIUM J. - SUKI W.N. - EKNOYAN G. : Renal complications in multiple myeloma : Pathophysiology and some aspects of clinical management. J. Chron. Dis. 1971 - 24 - 221 - 237.
- 103 - METZGER H. : Effect of antigen binding on the properties of antibody. Adv. Immunol. 1974 - 18 - 169 - 207.
- 104 - MICHALLET M. - SOTTO J.J. - CHENAIS F. - MARCILLE G. - MARTIN H. MICOUIN C. - SOTTO M.F. - HOLLARD D. : Myélome avec syndrome de De Toni - Debré - Fanconi et inclusions cristalloïdes plasmocytaires - Lyon Médical. 1977 - 3 - 221 - 227.
- 105 - MIGLIORE P.J. - ALEXANIAN R. : Monoclonal gammopathy in human neoplasia. Cancer. 1968 - 21 - 1127 - 1131.
- 106 - MILLS R.J. - FAHIE-WILSON M.N. - CARTER P.M. - HOBBS J.R. : IgE myelomatosis. Clin. Exp. Immunol. 1976 - 23 - 228 - 232.
- 107 - MUNDY G.R. - RAISZ L.G. - COOPER R.A. - SCHECHTER G.P. - SALMON S.E. : Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. New Engl. J. Med. 1974 - 291 - 1041 - 1046.

- 108 - NEZLIN R.S. - ZAGYANSKY Y.A. - KAIVARAINEN A.I. - STEFANI D.V. : Properties of myeloma immunoglobulin E (Yu). Chemical, fluorescence, polarisation and spin-labeled studies. Immunochemistry 1973 - 10 - 681 - 688.
- 109 - OGAWA M. - KOCHWA S. - SMITH C. - ISHIZAKA K. - INTYRE O.R. (Mac) : Clinical aspects of IgE myeloma. New Engl. J. Med. 1969 - 281 - 1217 - 1220.
- 110 - OGAWA M. - INTYRE O.R. (Mac) - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. - TERRY W.D. - WALDMANN T.A. : Biologic properties of E myeloma proteins. Am. J. Med. 1971 - 51 - 193 - 199.
- 111 - OUCHTERLONY O. : Antigen - antibody reactions in gels. IV - Types of reactions in coordinated systems of diffusion. Acta Path. Microbiol. Scand. 1953 - 32 - 231 - 240.
- 112 - PAFFOY J. C. : Les immunoglobulines E sériques au cours de la maladie asthmatique et des bronchites chroniques de l'adulte. Thèse. Lyon 1974.
- 113 - PERELMUTTER L. - LIAKOPOULOU A. - LAROSE C. : Detection of human IgE - type reagins utilizing rat mast cells. J. Allergy Clin. Immunol. (Abstract) 1970 - 45 - 126.
- 114 - POLMAR S.H. - WALDMANN T.A. - TERRY W.D. : IgE in immunodeficiency. Am. J. Pathol. 1972 - 3 - 499 - 512.
- 115 - PRAUSNITZ L. - KÜSTNER H. : Studien über die Überempfindlichkeit. Zbl. Bakt. 1921 - 86 - 160 - 169.
- 116 - PRUZANSKI W. - PLATTS M.E. - OGRYZLO M. A. : Leukemic form of immunocytic dyscrasia (plasma cell leukemia). A study of ten cases and a review of the literature. Am. J. Med. 1969 - 47 - 60 - 74.
- 117 - RICHTER G.W. : The resorption of amyloid under experimental conditions. Am. J. Pathol. 1954 - 30 - 239 - 261.
- 118 - RODBELL M. - BIRNBAUMER L. - POHL S.L. - MICHIEL H. - KRAUSS J. : Properties of the adenyl-cyclase systems in liver and adipose cells : The mode of action of hormones. Acta diabet. Lat. 1970 - 7 - (suppl. n° 1) - 9 - 57.
- 119 - ROGERS J.S. - SPAHR J. - JUDGE D.M. - VARANO L.A. -

EYSTER M.E. : IgE myeloma with osteoblastic lesions.
Blood. 1977 - 49 - 295 - 299.

- 120 - RONDIER J. : Les myélomes condensants.
Rev. Med. 1974 - 26 - 1653 - 1660.
- 121 - ROWE D.S. : Radioactive single radial diffusion.
Bull. Wld. Hlth. Org. 1969 - 40 - 613 - 616.
- 122 - ROWE D.S. - TACKETT L. - BENNIC H. - ISHIZAKA K. -
 JOHANSSON S.G.O. - ANDERSON S.G. : A research standard for
 human serum IgE. Bull. Wld Hlth. Org. 1970 - 43 - 609.
- 123 - SALMON S.E. - SMITH B.A. : Immunoglobulin synthesis and total
 body tumor cell number in IgG multiple myeloma.
J. Clin. Invest. 1970 - 49 - 1114 - 1121.
- 124 - SALMON S.E. - INTYRE O.R. (Mac) - OGAWA M. : IgE myeloma :
 Total body tumor cell number and synthesis of IgE and
 DNA. Blood. 1971 - 37 - 696 - 705.
- 125 - SALMON S.E. : Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics
 of multiple myeloma. Semin. Hematol. 1973 - 10 - 135 -
 147.
- 126 - SALMON S.E. : "Paraneoplastic" syndromes associated with
 monoclonal lymphocyte and plasma cell proliferation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1974 - 230 - 228 - 239.
- 127 - SALMON S.E. : Expansion of the growth fraction in multiple
 myeloma with alkylating agents.
Blood. 1975 - 45 - 119 - 129.
- 128 - SCHEIDEGGER J.J. : Une microméthode de l'immunoélectro-
 phorèse. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1955 - 7 - 103.
- 129 - SCHERRERIE L. : The distribution of reagins in the blood
 plasma. J. Allergy. 1930 - 2 - 467.
- 130 - SEHON A. H. - FYLES T.W. - ROSE B. : Electrophoretic
 separation of skin-sensitizing antibody from the sera of
 ragweed-sensitive patients.
J. Allergy. 1955 - 26 - 329 - 339.

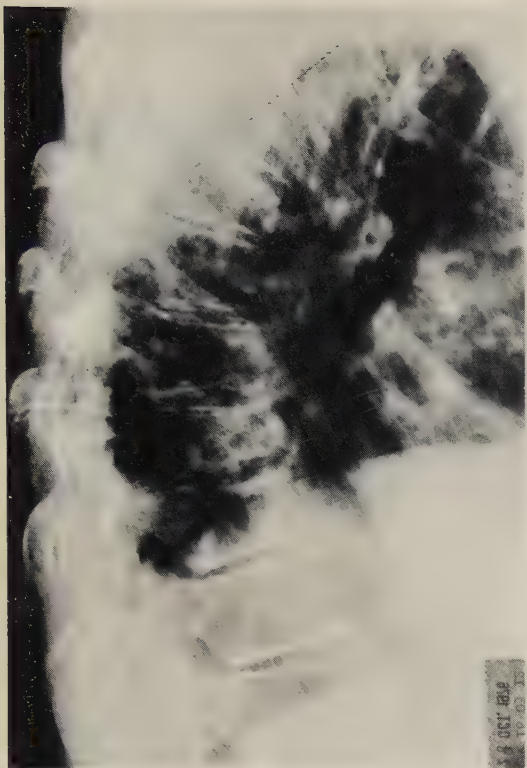
- 131 - SEZE S. (de) - LICHWITZ A. - HIOCO D. - BORDIER P. - MAZABRAUD A. : Myélome avec hyperostéoblastose.
Rev. Rhum. 1961 - 28 - 215 - 226.
- 132 - SINGER S.J. - NICOLSON G.L. : The fluid mosaic model of the structure of cell membranes.
Science. 1972 - 175 - 720 - 731.
- 133 - SOLOMON A. : Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulins.
New Engl. J. Med. 1976 - 294 - 17 - 23 ; 91 - 98.
- 134 - SOTTO J.J. : Les critères diagnostiques du myélome.
Lyon Médical. 1977 - 3 - 163 - 168.
- 135 - STANWORTH D.R. : Studies on the physicochemical properties of reagin to horse dandruff.
Immunology. 1959 - 2 - 384.
- 136 - STANWORTH D.R. - HUMPHREY J. H. - BENNICH H. - JOHANSSON S.G.O. : Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein.
Lancet. 1967 - 2 - 330 - 332.
- 137 - STANWORTH D.R. - HUMPHREY J.H. - BENNICH H. - JOHANSSON S.G.O. : Inhibition of Prausnitz-Küstner reaction by proteolytic-cleavage fragments of a human myeloma protein of immunoglobulin class E.
Lancet. 1968 - 2 - 17 - 18.
- 138 - STANWORTH D.R. : Immunochemistry of IgE. Proc. Royal Soc. Med. 1969 - 62 - 971 - 974.
- 139 - STANWORTH D.R. : Immunochemical mechanisms of immediate type hypersensitivity reactions.
Clin. Exp. Immunol. 1970 - 6 - 1 - 12.
- 140 - STANWORTH D.R. - HOUSLEY J. - BENNICH H. - JOHANSSON S.G.O. : Effect of reduction upon the PCA - blocking activity of immunoglobulin E.
Immunochemistry. 1970 - 7 - 321 - 325.
- 141 - STANWORTH D.R. : The experimental inhibition of reagin-mediated reactions. Clin. Allergy. 1971 - 1 - 25.
- 142 - STEFANI D.V. - MOKEEVA R.A. : Two occurrences of the rare

forms of myeloma illness (D and E).
Probl. Haematol. USSR. 1972 - 17 - 44 - 47.

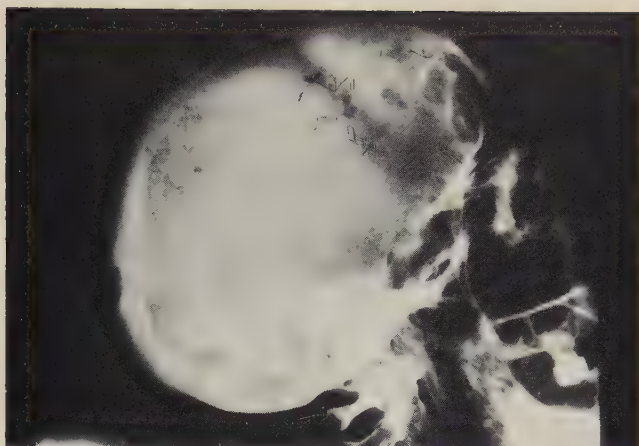
- 143 - STEFANI D.V. - GUSEV A.I. - MOKEEVA R.A. : Isolation of immunochemically pure IgE from serum of E - myeloma patient Yu. Immunochemistry. 1973 - 10 - 559 - 561.
- 144 - STULL A. - SHERMAN W.B. - COOKE R.A. : The association with pseudoglobulin of skin-sensitizing substance of allergic (hay fever) serum. J. Allergy. 1937 - 9 - 7.
- 145 - SULLIVAN A.L. - GRIMLEY P.M. - METZGER H. : Electron microscopic localization of immunoglobulin E on the surface membrane of human basophils. J. Exp. Med. 1971 - 134 - 1403 - 1416.
- 146 - TADA T. - ISHIZAKA K. : Distribution of gamma E - forming cells in lymphoid tissues of the human and monkey. J. Immunol. 1970 - 104 - 377 - 387.
- 147 - TAKATSU K. - ISHIZAKA T. - ISHIZAKA K. : Biologic significance of disulfide bonds in human IgE molecules. J. Immunol. 1975 - 114 - 1838 - 1845.
- 148 - TOLONE G. - BONASERA L. - PARINELLO N. : Histamine release from mast cells ; role of microtubules. Experientia. 1974 - 30 - 426 - 427.
- 149 - TOMIOKA H. - ISHIZAKA K. : Mechanisms of passive sensitization. II - Presence of receptors for IgE on monkey mast-cells. J. Immunol. 1971 - 107 - 971 - 978.
- 150 - TURNER M.W. - JOHANSSON S.G.O. - BARRATT T.M. - BENNICH H. : Studies on the levels of immunoglobulins in normal human urine, with particular reference to IgE. Int. Arch. Allergy. 1970 - 37 - 409 - 417.
- 151 - VAERMAN J.P. : Communication personnelle.
- 152 - VAUGHAN J.H. - FAVOUR C.B. - JAFFEE I.H. : Partition of the skin-sensitizing antibody among alcohol-fractionated plasma proteins. J. Allergy. 1952 - 23 - 489 - 492.

- 153 - VESIN P. - CATTAN D. : Cancer épithélial et immunoglobulines monoclonales. Sem. Hop. Paris. 1975 - 51 - 817 - 821.
- 154 - VLADUTIU A.O. - KOHLI R.K. - PREZYNA A.P. : Monoclonal IgE with renal failure.
Am. J. Med. 1976 - 61 - 957 - 962.
- 155 - WALDMANN T.A. - STROBER W. : Metabolism of immunoglobulins.
Prog. Allergy. 1969 - 13 - 1 - 110.
- 156 - WALDMANN T.A. - IIO A. - OGAWA M. - INTYRE O.R. (Mac) - STROBER W. : The metabolism of IgE. Studies in normal individuals and in a patient with IgE myeloma.
J. Immunol. 1976 - 117 - 1139 - 1144.
- 157 - WEINER E. - DICAMELLI R. - SHOWEL J. - OSMAND A.P. - SASSETTI R.J. - GEWURZ H. : IgE myeloma presenting with classical myeloma features.
J. Allergy Clin. Immunol. 1976 - 58 - 373 - 380.
- 158 - WICHER K. - ITO K. - ISHIKAWA T. - ARBESMAN C.E. : IgE associated with reaginic antibodies to various allergens.
J. Allergy. 1970 - 45 - 107.
- 159 - WIDE L. - PORATH J. : Radioimmunoassay of proteins with the use of sephadex-coupled antibodies.
Biochim. Biophys. Acta. 1966 - 130 - 257 - 260.
- 160 - WIDE L. - BENNICH H. - JOHANSSON S.G.O. : Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies.
Lancet. 1967 - 2 - 1105 - 1107.
- 161 - WYBRAN J. - CHANTLER S. - FUDENBERG H. : Isolation of normal T - cells in chronic lymphatic leukaemia.
Lancet. 1973 - 1 - 126 - 129.
- 162 - YOSHITAKE J. - HIRAMATSU S. - KOMATSUBARA Y. - MATSUBARA R. - FUJITA T. - AKUTAGAWA H. - MORI Y. - KONDO K. - INAI S. - SENDA N. : A case of IgE myeloma.
Acta Haematol. Jap. 1976 - 39 - 862 - 875.

A N N E X E



a



b

PHOTO N° 1

(a,b,c,d,). Aspect radiologique (octobre 1976)
 Décalcification rachidienne avec tassements vertébraux multiples (a)
 Ostéose géodique du crâne (b), des fémurs (c), des humérus (d).

c



d



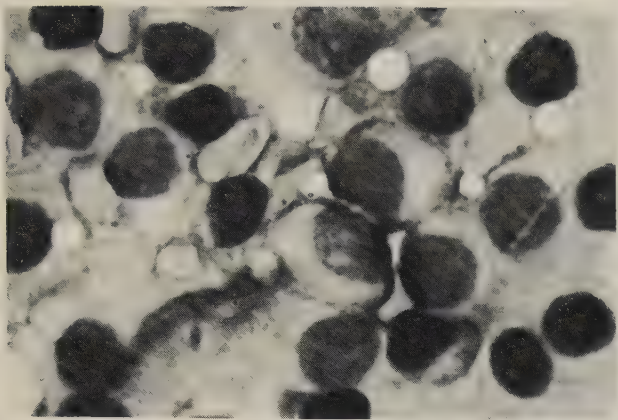


PHOTO N° 2

Myélogramme : envahissement à plus de 90 % par des éléments plasmocytaires très malins (GIEMSA)

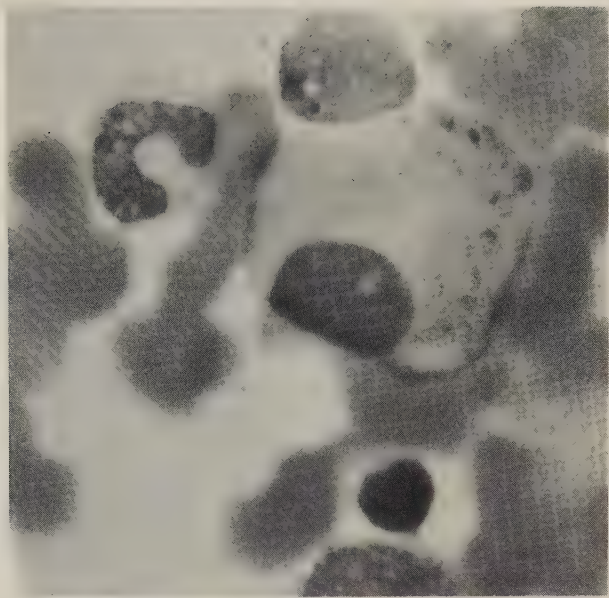


PHOTO N° 3

Apposition de biopsie de moelle
Plasmocyte anormal ; dans le cytoplasme, vacuoles renfermant des granulations acidophiles (GIEMSA)

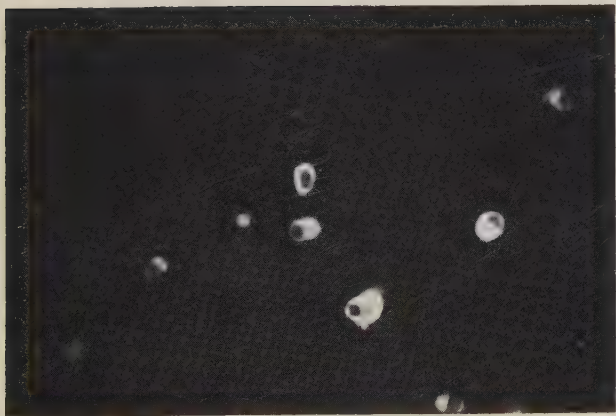


PHOTO N° 4

Etude de l'immunofluorescence cytoplasmique, sur l'apposition de biopsie de moelle. Les plasmocytes pathologiques sont marqués avec les immuns sérums anti-immunoglobuline E (a) et anti-chaînes légères kappa (b).

a



b

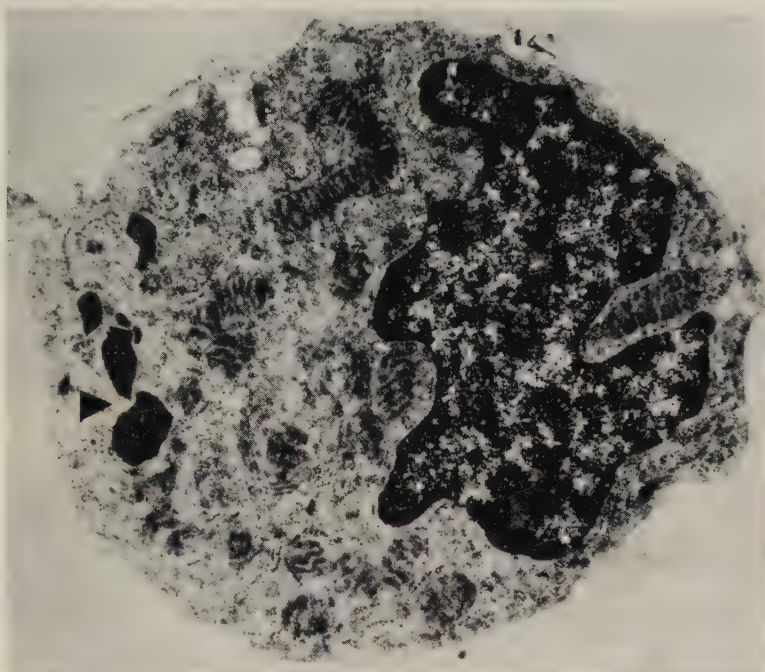


PHOTO N° 5

Plasmocyte en microscopie électronique. Le noyau est volumineux, avec des contours irréguliers et une chromatine non condensée. Le cytoplasme montre de nombreuses mitochondries, un réticulum relativement peu développé avec des cavités non apparentes et plusieurs grains de condensation, denses, aux contours polyédriques (triangle noir)

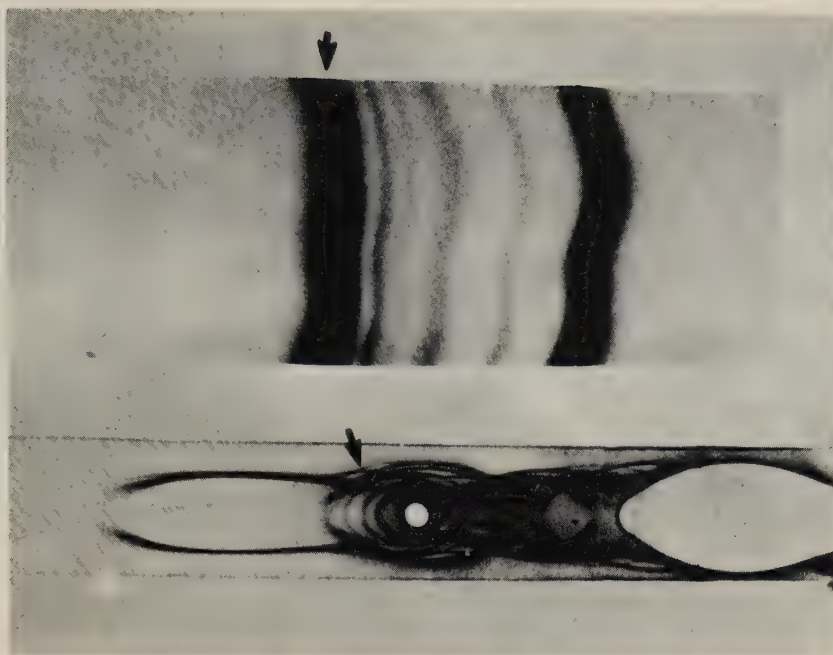


PHOTO N° 6

Aspect électro-phorétique et immunoélectro-phorétique -
du sérum de Mme GU...

En haut : électrophorèse standard sur cellogel RS.

En bas : Immuno électrophorèse standard (antisérum polyvalent Hyland)

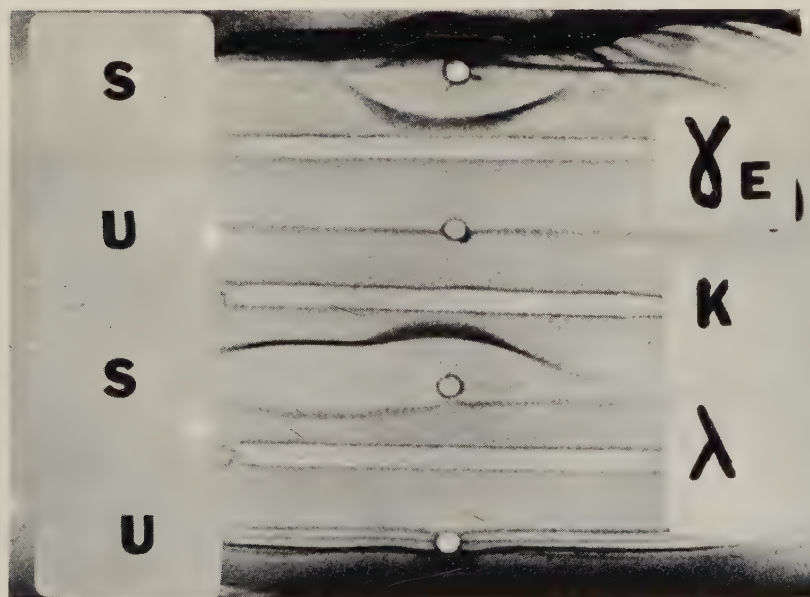
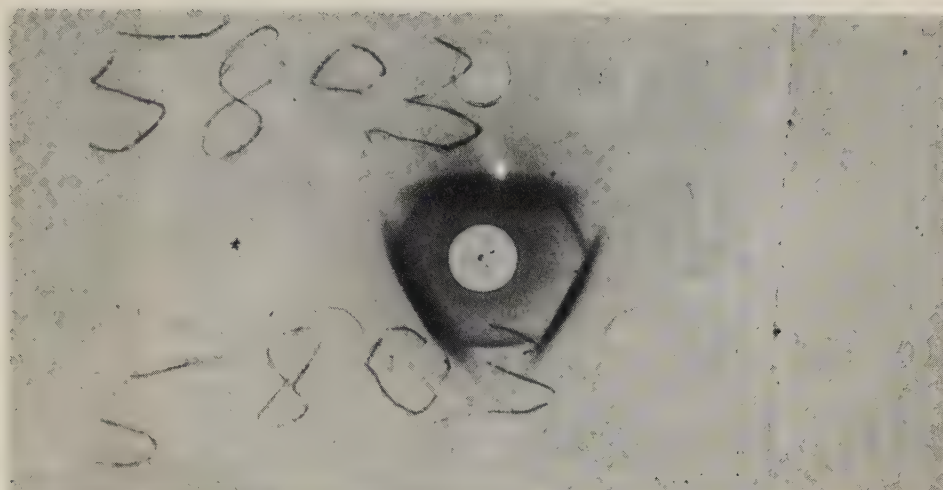


PHOTO N° 7

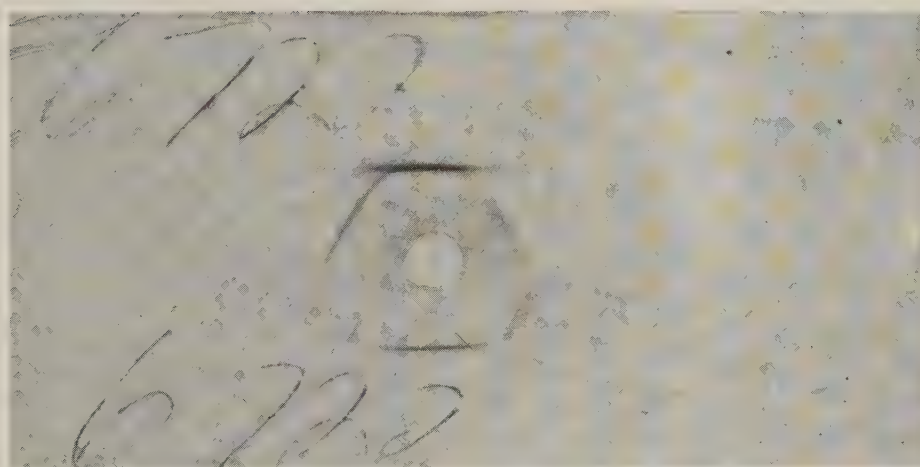
Identification immunoélectrophorétique du constituant monoclonal
à l'aide d'immun-sérums mono spécifiques (anti IgE : Behringwerke,
anti-kappa et anti-lambda : C.T.S. de Rouen-Bois-Guillaume) Dans
l'essai représenté les urines ne paraissent pas contenir d'immuno-
globuline E, un autre essai a montré cette présence à l'état de traces.



		SH 1/10		
		0		
GU 1/10	0		0 GU 1/100	
		0	← anti SH sérum	
SH 1/50	0		0 SH 1/100	
		0		
		GU 1/50		

PHOTO N° 8

Identité antigénique des protéines
monoclonales IgE (SH) et IgE (Gu)
(d'après S. KOCHWA)



		SH 1/100		
		0		
GU 1/100	0		0 GU 1/10	
		0	← anti SH sérum	
SH 1/1000	0		0 SH 1/500	
		0		
		GU 1/50		



PHOTO N° 9

Fracture du col du fémur gauche (Septembre 1977)



PHOTO N° 10

Lyse costale (5ème côte gauche)
(Juillet 1978)



PHOTO N° 11

Lyse costale (Aôut 1978)

FIGURE N°1 : STRUCTURE DES CHAINES LEGERES ET DES CHAINES LOURDES
D'IMMUNOGLOBULINES (D'après SOLOMON -133)

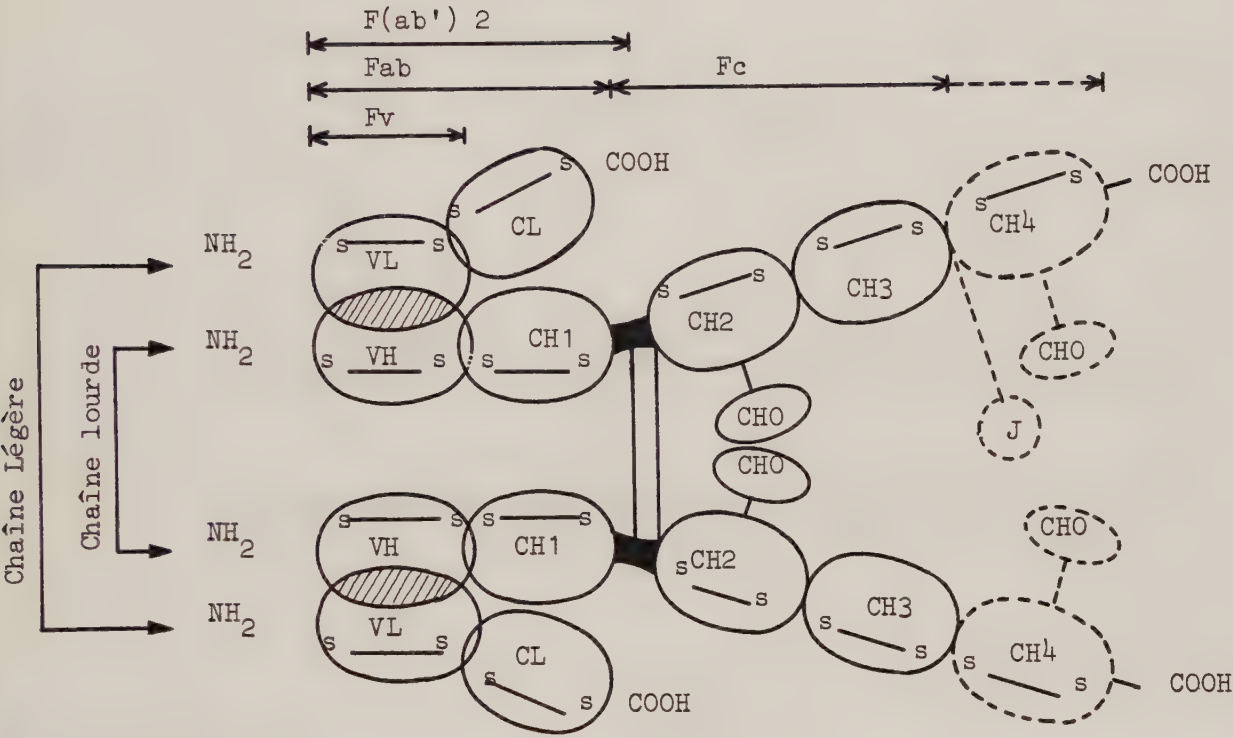


FIGURE N° 2 : STRUCTURE DE L'IgE : LES PONTS DISULFURES

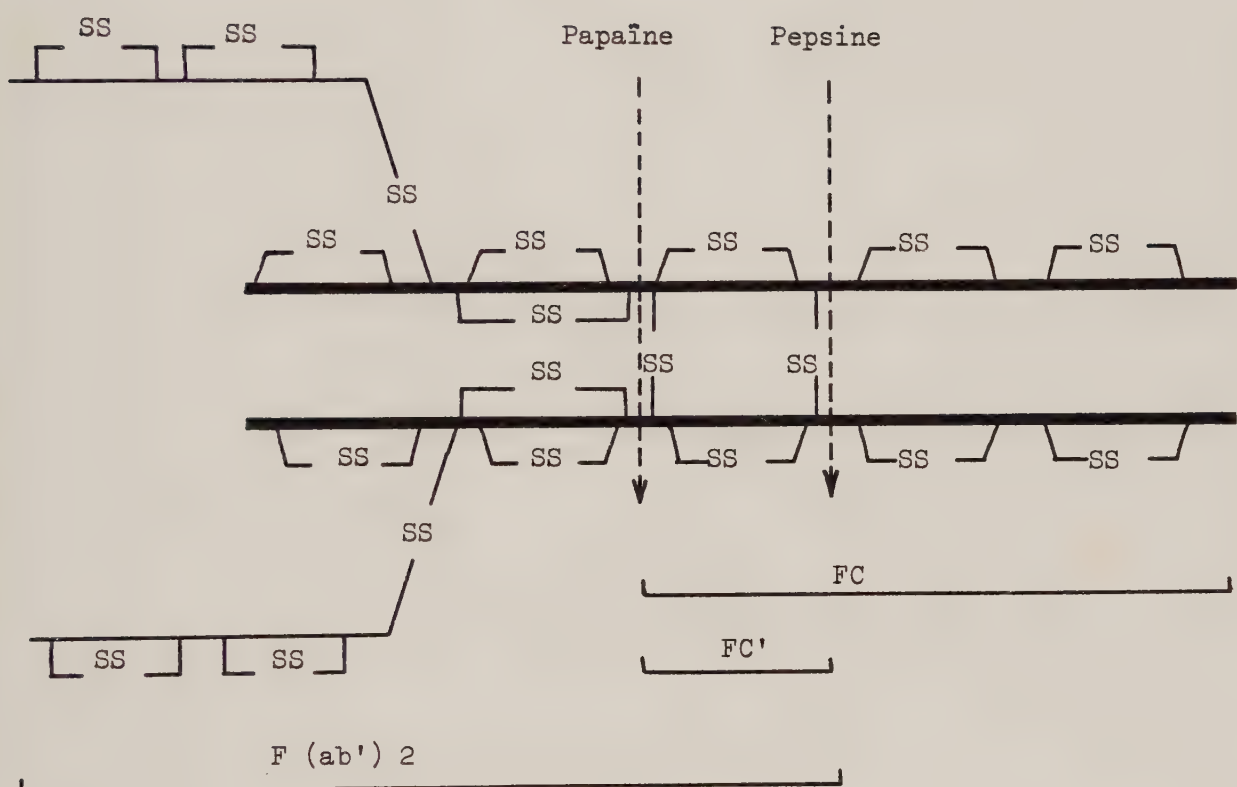


FIGURE N° 3 : COURBE DE DECROISSANCE PLASMATIQUE DE DEUX IgE INJECTEES
SIMULTANEMENT A UN SUJET HYPOGAMMA-GLOBULINEMIQUE (L'une
marquée à l'iode radioactif, l'autre non marquée).

(d'après WALDMANN - 156)

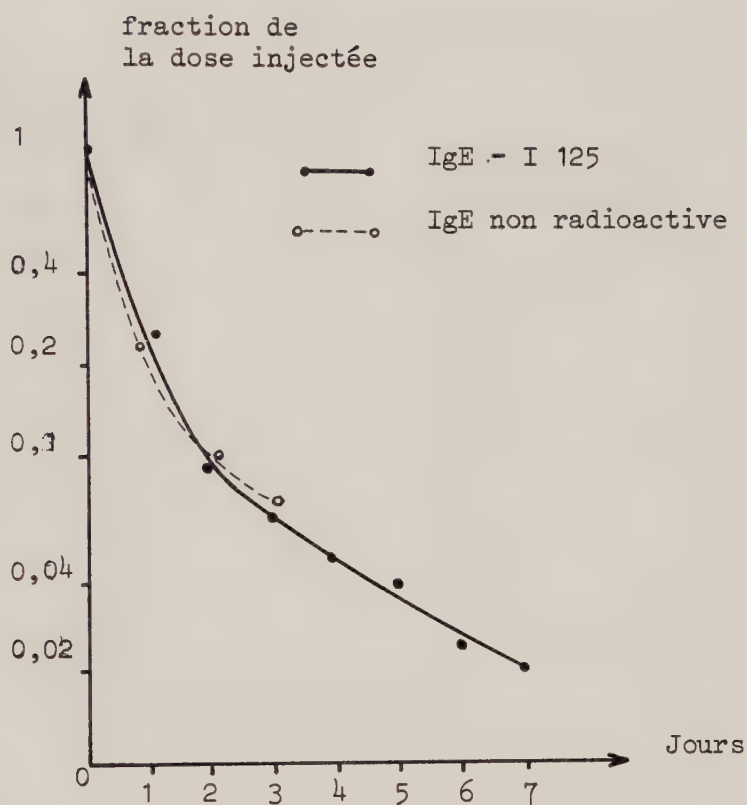


FIGURE N° 4 : COURBE DE DECROISSANCE PLASMATIQUE DE DEUX IgE DIFFERENTES
 CHEZ LE PATIENT P.S. (L'une marquée in vitro à l'I 125,
 l'autre marquée in vivo au C 14)
 (d'après WALDMANN - 1956)

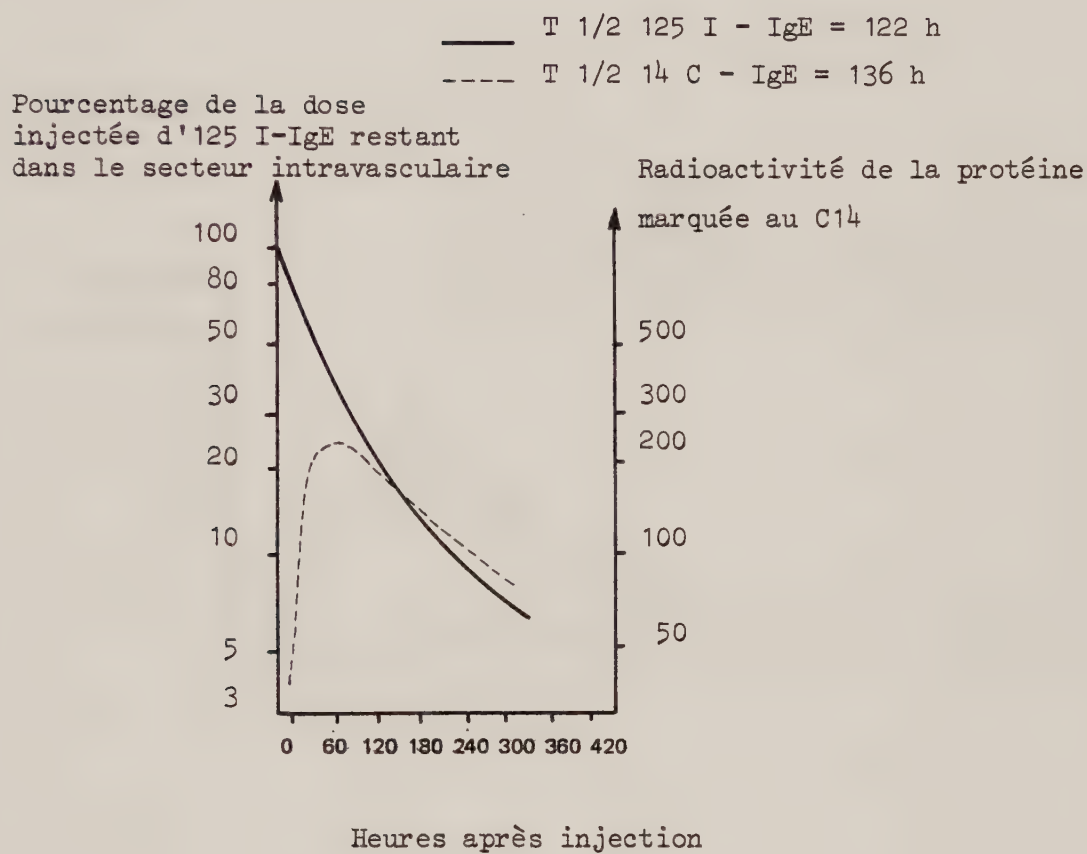


FIGURE N° 5 : ETUDE AUTORADIOGRAPHIQUE DE BASOPHILES INCUBES EN PRESENCE D'UNE
CONCENTRATION IDENTIQUE D'IgE, d'IgE 2mM DTT, Fc et Fc 2mM DTT
MARQUES A l'I 125 (D'après ISHIZAKA - 76)

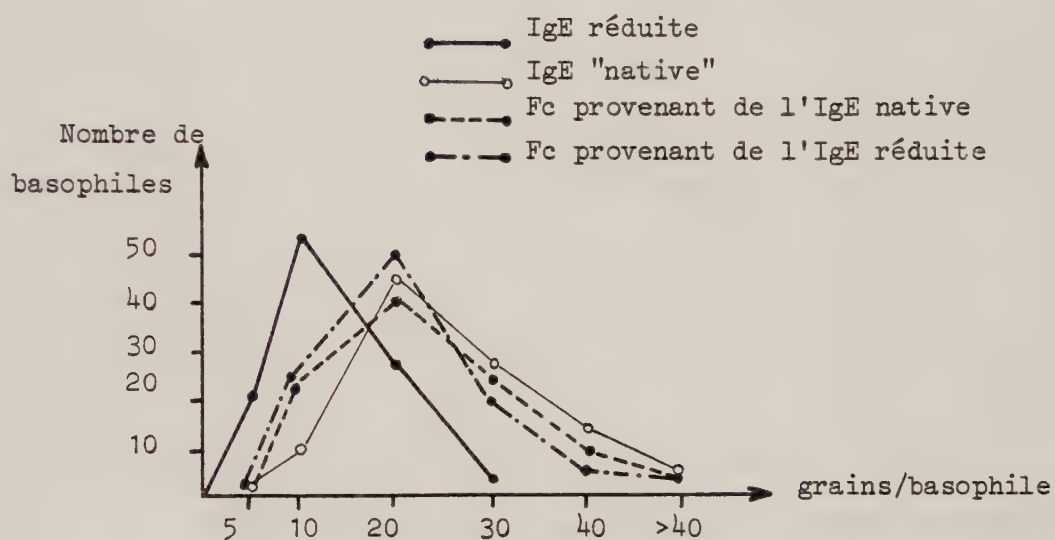
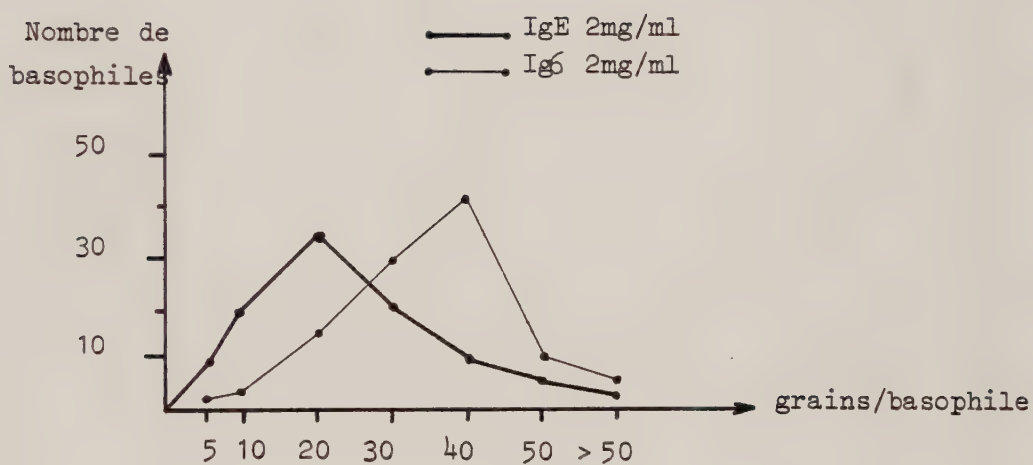


FIGURE N° 16 : DEPLACEMENT D'UNE IgE MARQUEE A L'IODE RADIOACTIF, A LA
SURFACE DE BASOPHILES, PAR UNE IgE et UNE IgG "FROIDES"
(D'après ISHIZAKA - 76)



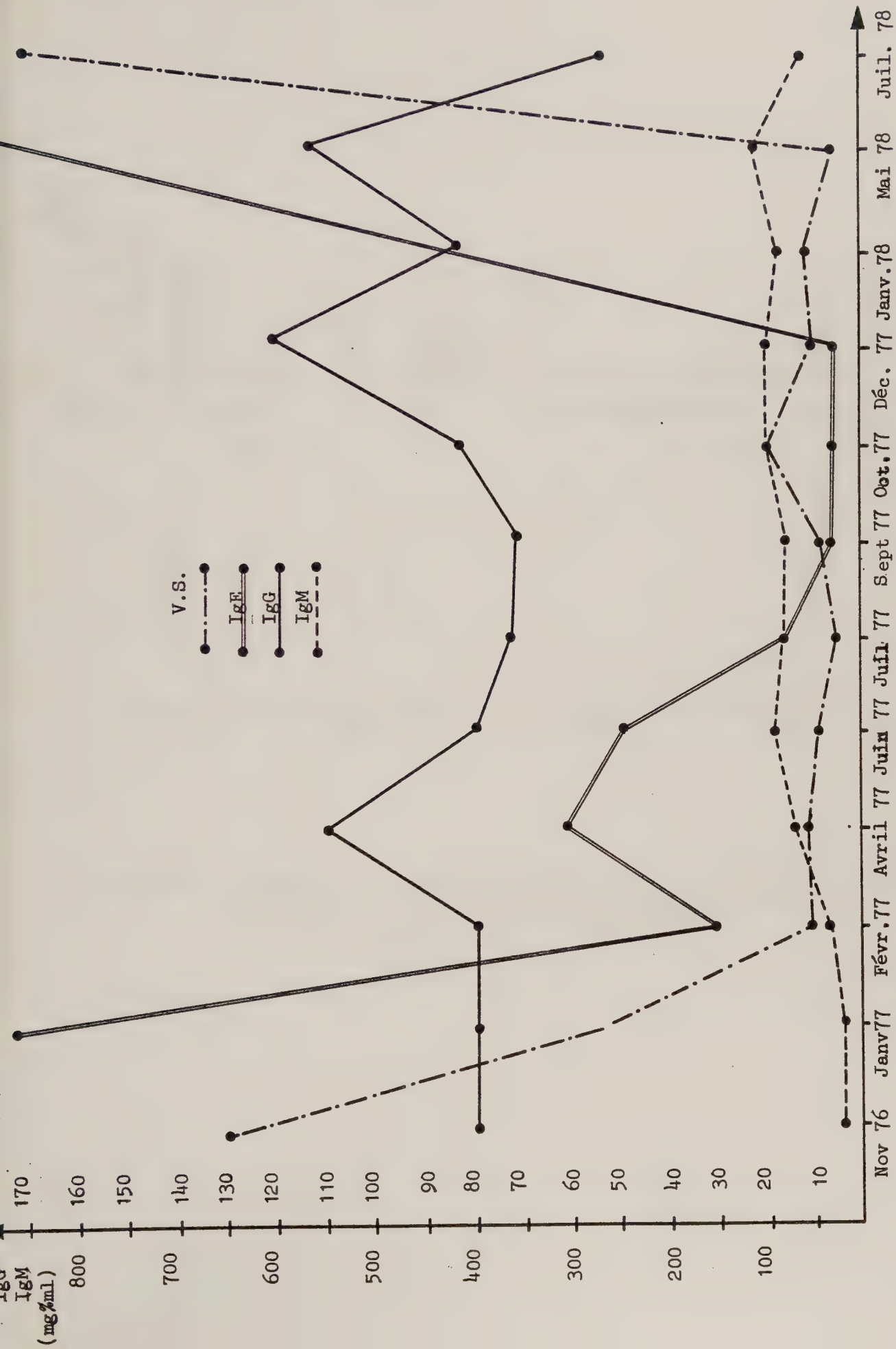


FIGURE N° 7 : COURBE EVOLUTIVE DE CERTAINS PARAMETRES BIOLOGIQUES, AU COURS DE LA MALADIE DE Mme GU.

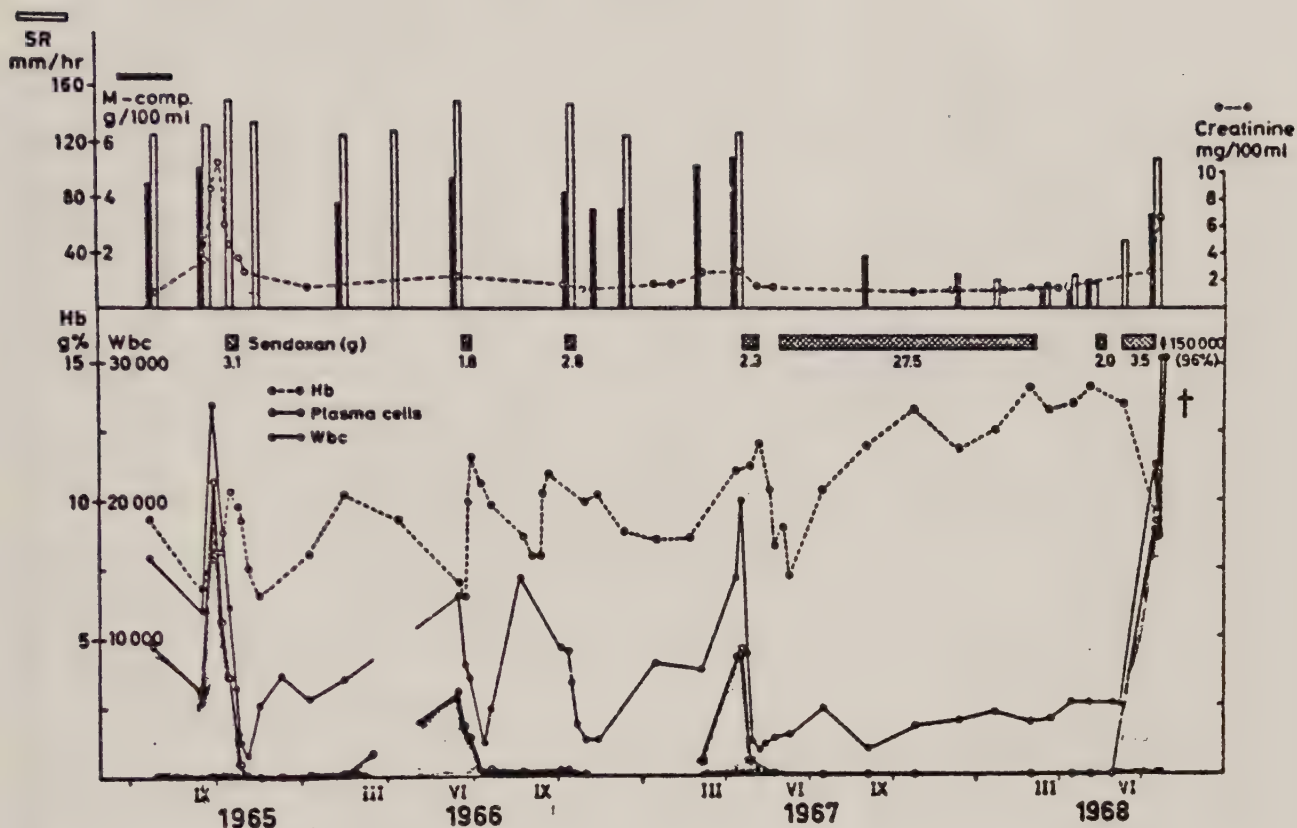


FIGURE N° 8 : COURBE DE L'EVOLUTION DES PRINCIPAUX PARAMETRES BIOLOGIQUES DU PATIENT N.D. TOUT AU LONG DE SA MALADIE (aimablement communiquée par le Docteur JOHANSSON)(84).

Tableau n°6 - Evolution des principaux paramètres biologiques au cours de la maladie de Mme GU...

	Nov 76	Janv 77	Fév 77	Avril 77	Juin 77	Juil 77	Sept 77	Oct 77	Déc 77	Janv 78	Mai 78	Juil 78
G.R. (H.b.)	M ₃ 470 10,5	M ₄ 640 14,4	M ₄ 530 14,1	M ₄ 380 11,6	M ₄ 230 13,1	M ₄ 150 13,6	M ₄ 350 14,5	M ₃ 650 12,1	M ₃ 900 13,5	M ₃ 640 12,5	M ₃ 980 13,7	M ₂ 930 9,1
G.B. (P.N.)	7 500 (70)	4 600 (23)	5 200 (35)	4 000 (63)	4 000 (42)	4 600 (43)	5 100 (63)	6 400 (64)	3 900 (42)	4 000 (54)	4 200 (44)	10000 (27)
plaquettes	75 000	135 000	145 000	150 000	99 000	125 000	112 000	100 000	140 000	120000	130000	190000
V.S.	130	54	11	12	10	6	5	23	12	14	8	170
Urée Créatinine	0,49 11,5	0,29 6	0,34 7,5	0,21 /	0,32 /	0,32 18,5	0,32 7	0,25 7	0,18 10	0,24 9	0,29 12	0,35 18,5
Calcémie	109	97	98	92	93	94	92	87	94	91	94	88
Phosphatases alcalines	3,1	4,6	5,2	6,5	6,1	3,8	3,5	/	1,9	3,6	3	2,1
Protéines totales pic β	81 g/l 35,2g/l	78	62 11,6	58 8,2	64 9,7	59 7,9	65 8,9	52 6,3	64 7,6	61 6,7	62 10,3	82 30,3
Albuminurie 24h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myélogramme	> 90% malins	< 3% malins	< 5%	< 2% N	< 2% N	/	/	/	Biopsie médullaire	/	5 à 10% malins	90% malins
Dosage pondéral des Ig (mg % ml)	E 2 417 G 396 A 10 M 25	860 400 28 26	160 396 25 39	320 551 27 71	254 396 40 101	87,5 365 43 95	70 365 52 95	40 426 67 108	43,3 617 67 114	39,6 426 48 101	/ 584 48 121	1600 284 39 83

Tableau n°7 :

Tableau récapitulatif des observations de la littérature

Auteurs	JOHANSSON Suède	OGAWA U.S.A.	FISHKIN U.S.A.	STEFANI U.R.S.S.	KNEDEL R.F.A.
Patient	♂ 50 ans (N.D.)	♂ 60 ans (P.S.)	♀ 65 ans (Hea)	♂ 51 ans (Yu)	♀ 48 ans (Ka.M.)
Examen clinique	0	Hépatomégalie (2 cms) Splénomégalie discrète	Hépatomégalie nette Splénomégalie discrète		0
Lésions radiologiques	0	0	Ostéosclérose progressive (sous ttt)	Lésions ostéolytiques	O.P. rachidienne + lésions lytiques
VS (mm/heure)	132	167	80		137
NFS	(Hb = 10,2 g % ml (16 000 GB dont (61 % plasmocytes	(Hb = 4 (9 500 GB dont 65 % (plasmocytes (45 000 pk	(Hb = 5 (GB : 12 700 (75 P.N.) (62 000 pk	(Hb = 7 (6 600 GB (pk 80 000	(Hb = 6,5 (GB : 5 600 (65 PN) /
Urée (g/l)	/	0,55	/		/
Créatinine (mg/l)	11	44	12		18,7
Calcémie (mg/l)	132	96	95		120
Phosphatases alcalines	/	2,8 U.B.	12 U.K.A.		/
Electrophorèse	pic γ rapide	pic γ	pic γ moyen		pic γ
Nature et taux initial de l'Ig. monoclonal	IgE λ 3 800 mg/100 ml	IgE λ 7 500 mg/100 ml	IgE K 2 700 mg/100 ml	IgE K 180 mg/100 ml	IgE K 6 300 mg % ml

Auteurs	JOHANSSON Suède	OGAWA U.S.A.	FISHKIN U.S.A.	STEFANI U.R.S.S.	KNEDEL R.F.A.
Ig résiduelles	(IgG : 390 mg % ml (IgA : 12 (IgM : < 1	210 18 11	160 40 20		353 29 30
PBJ urinaire	+ (Λ)	+	" classique (mais 10 mg/100 ml K)		-
Myélogramme	Nombreux plasmocytes immatures	> 90 % plas- mocytes	Envahissement massif		Nombreux plas- mocytes im- matures.
Traitement	Cyclophosphamide (cures discontinues)	Melphalan + prednisone puis cyclophosphamide BCNU + PLASMAPHE- RESES	Melphalan, puis cyclophosphamide		Melphalan + corticoïdes
Evolution	survie 3 ans	survie 12 mois	survie 11 mois		survie 2 ans

Auteurs	WEINER U.S.A.	MILLS G.B.	VLADUTIU U.S.A.	YOSHITAKE Japon	ROGERS U.S.A.
Patient	♀ 69 ans (H.L.) noire	♂ 59 ans (F.K.)	♂ 57 ans	♂ 54 ans (K.G.)	♂ 69 ans
Examen clinique	0	Hypertrophie diffuse du corps thyroïde	Hépatomégalie (mais IVD)	Très discrète hépatomégalie	0
Lésions radiologiques	tassements vertébraux + lésions lytiques	tassements vertébraux	0	Lésions ostéolytiques	Ostéosclérose diffuse
V.S. (mm/h)	130	20	75	145	153
NFS	(Hb : 10,5 (8400 GB (48 P.N.) (161 000 pk	(Hb : 12,9 (GB : 8 000 (/	(Hb : 10,1 (GB : 5400 (78 (P.N.) (140 000 pk	(Hb : 6,3 (GB : 6700, dont (27 % plasm.) (135 000 pk	(Hb : 8,1 (GB : 6500 (299 000 pk
Urée Créatinine	0,23 12	normale normale	0,71 /	0,36 18	0,30 26
Calcémie	99	normale	81	134	normale
Phosphatases alcalines	/	normales	normales	14,7 U.K.A.	126 U.I.
Electrophorèse	pic β 2	pic γ	pas de pic	pic γ	pic γ moyen
Nature et taux initial de l'Ig. monoclonale	IgE K 2100 mg % ml	IgE K 600 mg/100 ml	IgE K 60 mg % ml	IgE K 2 700 mg/100 ml	IgE K 4170 mg % ml
Ig. résiduelles	IgG : 590 A : 30 M : 8	1050 60 40	135 24 35	457 39 34	/

Auteurs	WEINER U.S.A.	MILLS G.B.	VLADUTIU U.S.A.	YOSHITAKE Japon	ROGERS U.S.A.
PBJ urinaire	classique, mais 40 mg % ml K	-	+	+	+
Myélogramme	60 à 100 % de plasmocytes	Plasmocytes atypiques	39 % plasmocytes	58 % plasmocytes immatures	> 50 % plasmocytes
Traitement	Melphalan + prednisone + RADIOTHERAPIE	Melphalan + prednisone + RADIOTHERAPIE	Melphalan + prednisone	Melphalan + cyclophosphamide + prednisone	Melphalan + prednisone
Evolution	Survie > 15 mois (malade toujours en vie en sept. 76)	Survie > 39 mois (malade vivant et en bonne santé en oct. 77).	survie 5 semaines	Survie 17 mois	Survie 6 mois

